

DIE HYPNOANALGESIE BEIM KANINCHEN
MIT R 8110 UND
FENTANYL ODER ALFENTANIL

RAMONA CORNELIA MAIER

*Diss
München
1906*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel)
Angefertigt unter Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

vorgelegt über die Chirurgische Tierklinik
der Tierärztlichen Fakultät der
Universität München
(Kommissarischer Vorstand:
Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. h. c. G. Dirksen)

DIE HYPNOANALGESIE BEIM KANINCHEN
MIT R 8110 UND
FENTANYL ODER ALFENTANYL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Ramona Cornelia Maier
aus
Kempten/Allg.

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. R. Schulz

Korreferent: Prof. Dr. Dr. habil. U. Matis

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Beschreibung der Testsubstanzen	3
2.1.	Fentanyl und Alfentanil	3
2.1.1.	Kurzbeschreibung und Chemie	3
2.1.2.	Wirkungsweise	4
2.1.3.	Pharmakokinetik	5
2.1.4.	Wirkdauer, analgetische Potenz, Toxizität, Sicherheitsbreite	6
2.1.5.	Wirkung auf verschiedene Organsysteme	7
2.1.6.	Anwendung	8
2.2.	Etomidat	9
2.2.1.	Kurzbeschreibung und Chemie	9
2.2.2.	Wirkungsweise	9
2.2.3.	Pharmakokinetik	10
2.2.4.	Hypnotische Potenz, Toxizität, Sicherheitsbreite	10
2.2.5.	Wirkung auf verschiedene Organsysteme	11
2.2.6.	Anwendung	12
2.3.	R 8110	14
2.3.1.	Kurzbeschreibung und Chemie	14
2.3.2.	Literatur	15
3.	Zielsetzung	16
4.	Material und Methodik	17
4.1.	Versuchstiere	17
4.2.	Versuchsaufbau	17
4.2.1.	Dosis-Wirkungs-Studie	17
4.2.1.1.	UR I: Parallelvergleich R 8110 - Etomidat	17
4.2.1.2.	UR II: Kombination von R 8110 mit Fentanyl oder Alfentanil	17
4.2.2.	Untersuchung von Kreislauf-, Atmungs-, Blutparametern: UR III	17
4.3.	Versuchsdurchführung	19
4.3.1.	Untersuchungsreihe I	19
4.3.2.	Untersuchungsreihe II	19
4.3.3.	Untersuchungsreihe III	19
4.3.4.	Vorbereitung der Versuchstiere	20
4.3.5.	Injektionslösungen	21
4.3.6.	Applikation der Testsubstanzen	21
4.4.	Meßmethoden	21
4.4.1.	Klinische Parameter	21
4.4.2.	Kreislauf- und Blutparameter	23

4.5.	Auswertung	24
4.5.1.	Narkoseschema nach Güdel	24
4.5.2.	Statistische Auswertung	24
4.5.2.1.	Untersuchungsreihe I und II	24
4.5.2.2.	Untersuchungsreihe III	24
5.	Ergebnisse	26
5.1.	Dosis-Wirkungs-Studie	26
5.1.1.	UR I: Parallelvergleich R 8110 - Etomidat	26
5.1.2.	UR II: Kombination von R 8110 mit Alfentanil oder Fentanyl	30
5.1.2.1.	Kombination mit Alfentanil	30
5.1.2.2.	Kombination mit Fentanyl	32
5.2.	UR III: Untersuchung von Kreislauf-, Atmungs-, Blutparametern	39
5.2.1.	Gruppe F(10)R(3,5)	39
5.2.2.	Gruppe A(30)R(4,0)	42
5.2.3.	Gruppe A(30)R(3,5)	45
5.2.4.	Gruppe R(3,5)	48
6.	Diskussion	68
6.1.	Diskussion der klinischen Ergebnisse	68
6.1.1.	Hypnose mit R 8110	68
6.1.2.	Hypnoanalgesie mit R 8110 und Alfentanil oder Fentanyl	69
6.2.	Diskussion der Kreislauf-, Atmungs- und Blutparameter	73
6.2.1.	Vorbereitungsoperation	73
6.2.2.	Kreislaufparameter	73
6.2.3.	Atemparameter und Parameter des Säure-Basen-Haushaltes	75
6.3.	Schlußfolgerung	79
7.1.	Zusammenfassung	80
7.2.	Summary	81
8.	Literaturverzeichnis	82

V e r z e i c h n i s d e r A b b i l d u n g e n

Abb. 1: Strukturformel Morphin, Alfentanil, Fentanyl	3
2: Strukturformel Etomidat	9
3: Interpretation der Schlaftiefe, UR I	29
4: Interpretation der Narkosetiefe, UR II	34
5: Mittelwert und Standardfehler von Gesamtschlafdauer und chirurgischer Toleranz, UR II	34
6: Mittelwert und Standardfehler von Gesamtschlafdauer, chirurgischer Toleranz und Aufwachphase, UR III	51
7: Mittelwert und Standardfehler der Kreislauf-, Atmungs- und Blutparameter, UR III	62

V e r z e i c h n i s d e r T a b e l l e n

Tab. 1: Versuchsaufbau	18
2: Ergebnisse der Untersuchungsreihe I	35
3: Ergebnisse der Untersuchungsreihe II	37
4: Gesamtschlafdauer, chirurgische Toleranz, Aufwachphase, UR III	51
5: Kreislauf-, Atmungs- und Blutparameter, UR III	52

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AF	Atemfrequenz
AVDO ₂	Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz
BE _{a/v}	Base Excess, arteriell/venös
CoR	Cornealreflex
Hb _{a/v}	Hämoglobingehalt, arteriell/venös
Hb _{a/v} O ₂	Oxyhämoglobingehalt, arteriell/venös
HCO _{3a/v} ⁻	aktuelles Bikarbonat, arteriell/venös
HF	Herzfrequenz
I	Initialwert
i. v.	intravenös
kg	Kilogramm
KGW	Körpergewicht
l	Liter
min	Minute
mg	Milligramm
n	Anzahl der Meßwerte
P _{a/v} CO ₂	Kohlendioxidpartialdruck, arteriell/venös
P _a diast/mean/syst	diastolischer/mittlerer/systolischer Aortendruck
pH _{a/v}	pH-Wert, arteriell/venös
P _{a/v} O ₂	Sauerstoffpartialdruck, arteriell/venös
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
Sp	Spannweite
t	Meßzeitpunkt
Tab.	Tabelle
UR	Untersuchungsreihe
V	Vorwert
$\bar{x}$	Mittelwert
ZZh/v	Zwischenzehenreflex, hinten/vorne
µg	Mikrogramm

1. Einleitung

Die Bedeutung der Kurzanästhetika in Human- und Tiermedizin hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

In der Humanmedizin ist durch die Entwicklung neuer Anästhetika mit kurzer (Ketamin, Propanidid, Thiobarbiturate, Fentanyl) oder ultrakurzer (Etomidat, Alfentanil) Wirkdauer und geringer Kumulationsneigung ein neues Interesse für die sogenannte "totale intravenöse Anästhesie" (TIVA) entstanden. Die TIVA kann dann eine Alternative zur Inhalationsnarkose darstellen, wenn die i.v. verabreichte Medikamente gut steuerbar (z.B. über Dauerinfusion) sind und eine schnelle postanästhetische Erholung gewährleisten (27, 36,46).

In der Tiermedizin werden Kurzanästhetika vor allem bei diagnostischen Maßnahmen (z. B. Röntgen), zur Durchführung kleinerer chirurgischer Eingriffe (z. B. Entfernung der Afterkrallen beim Hund, Kastration beim Kater) und als Einleitungsanästhesie bei der Inhalationsnarkose eingesetzt.

Die Kombination des Hypnotikums Etomidat mit den Opioiden Alfentanil oder Fentanyl, die sich in der Humanmedizin vor allem für die Einleitungsanästhesie bewährt haben, konnten sich in der tierärztlichen Praxis bislang nicht durchsetzen, da sich in der klinischen Prüfung beim Hund (29, 40, 80) die Dauer der chirurgischen Toleranz mit drei bis acht Minuten nach einmaliger Injektion als zu kurz erweist. Zudem treten beim Hund zuweilen unangenehme Exzitationen auf. Auf der Suche nach einer Verbesserung dieser, mittlerweile bei vielen Tierspezies mit Erfolg erprobten Kombinationsanästhesie (32) bietet sich ein Fluor-Analog von Etomidat, das R8110 an. Dem R8110 wird eine etwas längere Wirksamkeit, bei geringerer Exzitationsauslösung zugesprochen.

Ziel dieser Arbeit ist es, Vorschläge für eine sinnvolle Hypnoanalgesie mit R8110 und Fentanyl oder Alfentanil zu entwickeln und diese mit der Etomidat-Alfentanil-Hypnoanalgesie zu vergleichen. Die Untersuchungen werden am Kaninchen vorgenommen, da dieses wegen seiner besonderen Exzitationsanfälligkeit (73) als guter Indikator für diese Untersuchung gelten kann.

Als Vergleichsuntersuchung kann die Arbeit von Bauer (5) zur Alfentanil-Etomidat-Kurzanästhesie dienen, die unter ähnlichen Versuchsbedingungen angefertigt wurde.

Die Kurznarkose beim Kaninchen ist zudem sowohl für die Kleintierpraxis (z. B. Röntgen, Zahnbehandlung) als auch für die experimentelle Medizin von praktischer Bedeutung. Da gerade die Durchführung der Inhalationsnarkose beim Kaninchen problematisch ist (schwer durchführbare Intubation, schnell eintretendes Lungenödem bei Äthernarkose, Exzitationen bei Methoxyfluran) (73), stellt die Anwendung kurzwirksamer, i.v. applizierbarer Anästhetika eine interessante Alternative dar. Dabei ist zu beachten, daß das Kaninchen ein außerordentlich anspruchsvoller Anästhesiepatient ist (33).

Das Atemzentrum des Kaninchens ist besonders empfindlich für die relaxierenden (lähmenden) Eigenschaften eines Anästhetikums (33, 99). Die Folge ist ein schneller Übergang von der chirurgischen Toleranz zum Stadium der Atemlähmung (30, 37, 99). Aufgrund seiner ausgeprägten Reflexaktivität muß beim Kaninchen auf die Erhaltung der Rückenmarksreflexe und des Cornealreflexes während der Anästhesie geachtet werden, da eine völlige Reflexlosigkeit eine zu tiefe Narkose bedeutet (30, 73, 109).

Anästhetika müssen beim Kaninchen sehr vorsichtig dosiert werden, da die individuellen Reaktionen auf gleiche Mengen des selben Anästhetikums außerordentlich unterschiedlich sind (5, 88, 112).

2. Beschreibung der Testsubstanzen

2.1. Fentanyl und Alfentanil

2.1.1. Kurzbeschreibung und Chemie

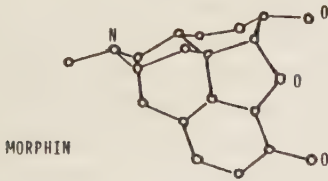
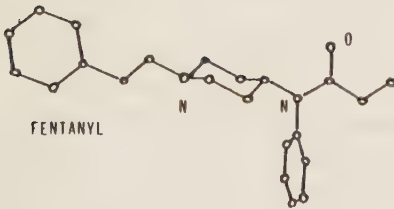


Abb. 1: Strukturformeln (perspektivische Darstellung) aus Wauquier et al (107)

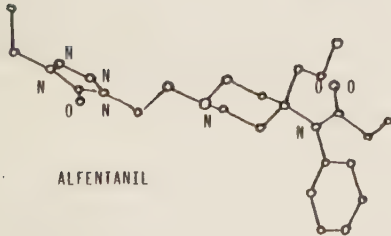
MORPHIN

Molekulargewicht: 285,32



FENTANYL

Molekulargewicht: 336,48



ALFENTANIL

Molekulargewicht: 416,54

Fentanyl(1-N-2-phenäthyl-4-N-propionyl-anilino-piperidin-dihydrogencitrat) ist eine stark analgetisch, morphinähnlich und mittellang wirksame Substanz mit basischen und lipophilen Eigenschaften.

Die handelsübliche Lösung Fentanyl-Janssen^R enthält 0,05 mg/ml Fentanyl-Base (R4263) und ist als zwei- und zehn-ml-Ampulle erhältlich.

Alfentanil (N-(1-(2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1-H-tetrazol-1-yl)ethyl)-4-(methoxymethyl)-4-piperidiny)-N-phenylpropanamid) ist ein aus Fentanyl entwickeltes, kaum lipophiles Analgetikum von ultrakurzer Wirkdauer, mit geringerer analgetischer Potenz als Fentanyl.

Die handelsübliche Lösung Rapifen^R enthält 0,5 mg/ml Alfentanil (R39209) und ist als zwei- und zehn-ml-Ampulle erhältlich.

2.1.2. Wirkungsweise

Fentanyl und Alfentanil haben als synthetische Morphinderivate analgetische, sedativ-hypnotische und atemdepressive Eigenschaften (58). Durch Dämpfung der polysynaptischen Reflexaktivität unterdrücken die Morphinderivate eine Vielzahl reflektorischer Reaktionen des protektiven Systems (58). Als Wirkungsmechanismus wird angenommen, daß die Morphinderivate die Synthese des cAMP blockieren (98).

Die analgetische Wirkung beruht auf einem Angriff des Morphins an thalamo-kortikalen Projektionen zu den Assoziationsarealen und ist auf die agonistische μ_1 -Rezeptorwirkung der Morphinderivate zurückzuführen, während die atemdepressive Wirkung an die agonistische Reaktion mit den μ_2 -Rezeptoren gekoppelt ist und eine Herabsetzung der Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber der CO_2 -Spannung bewirkt (58, 86). Der sedativ-hypnotische Effekt beruht hingegen auf der Reaktion mit κ -Rezeptoren und kann seinen Wirkort in kortikalen Strukturen haben (38).

Im SEP (Somatosensory Evoked Potentials: eine EEG-Auswertung unter Reizung sensibler Nervenfasern mittels elektrischer Impulse), einem neurophysiologischen Korrelat für die Schmerzempfindlichkeit wird die analgetische und atemdepressive Wirkung von Alfentanil durch die Amplitudensuppression des N_{100} -Peaks, die hypnotische Wirkung durch eine Verschiebung des N_{140} -Peaks nach N_{220} ausgedrückt (38).

Der hypnotische Effekt von Alfentanil ist im EEG (Elektroenzephalogramm) in Form von Deltawellen mit hoher Amplitude erkennbar, wobei die Dauer des hypnotischen Effekts dosisabhängig ist (42, 63, 97, 108).

Ähnliche Ergebnisse sind auch in Untersuchungen mit Fentanyl beschrieben (97, 107). Klinische Untersuchungen beim Menschen mit Fentanyl und Alfentanil zeigen, daß sich ein hypnotischer Effekt bei alleiniger Gabe der Morphinderivate erst mit Dosen erzielen lässt, die keine Spontanatmung mehr ermöglichen (101).

2.1.3. Pharmakokinetik

Nach i. v. Verabreichung von **Fentanyl** (0,31 mg/kg) erfolgt eine rasche, dreiphasige Ausscheidung aus dem Plasma. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergeben eine initiale Halbwertszeit von zwei min. In den stark durchbluteten Organen beträgt die Halbwertszeit zehn min. In der, den Metabolismus ausdrückenden dritten Phase beträgt die Halbwertszeit 170 min (79), dabei ist eine pH-Abhängigkeit der Fentanylverteilung zu berücksichtigen (74). Der Abbau von Fentanyl wird durch einen dosisabhängigen Wiederanstieg des Blutplasmaspiegels gestört, bedingt durch die Speicherung von Fentanyl in der Magenwand (nach Injektion: 20 %, 10 min nach Injektion: 16 %) (100).

Nach i. v. Verabreichung von **Alfentanil** erfolgt eine rasche, zweiphasige Ausscheidung aus dem Plasma (95). Die Halbwertszeit liegt in der ersten Phase bei vier min, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 70 min (95). Beim Menschen variieren die Angaben über die Plasmahalbwertszeit für Alfentanil zwischen 70 ± 11 min und 98 ± 25 min (11, 95). Nach neueren Untersuchungen sind diese Unterschiede durch eine altersabhängige Verlängerung der Plasmahalbwertszeit bedingt, die auf eine Reduzierung der hepatischen Enzymaktivität mit zunehmendem Lebensalter zurückzuführen ist (83). Im Gegensatz zu Fentanyl wird der Abbau von Alfentanil nicht durch einen Wiederanstieg des Plasmaspiegels unterbrochen.

Die totale Plasmaclearance wird für **Fentanyl** mit 500 ml/min und für **Alfentanil** mit 336 ml/min angegeben (48, 95).

Fentanyl wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, wobei der Hauptweg über die oxydative Desalkylierung zur Phenyl-essigsäure führt (79). Fentanyl und seine Metaboliten werden größtenteils innerhalb 24 Stunden, zu etwa gleichen Teilen über Urin und Fäzes ausgeschieden. Der Anteil des nicht metabolisierten Fentanyl ist mit 25 % relativ hoch (79).

Im Gegensatz dazu erfolgt für **Alfentanil** eine fast vollständige Biotransformation, nur 1 % Alfentanil wird unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten werden über oxydative O- und

N-Desalkylierung, Amidhydrolyse und aromatische Hydroxylierung am Phenolring synthetisiert (50). Der überwiegende Teil von Alfentanil und seinen Metaboliten wird innerhalb von 24 Stunden über Urin (77 %) und Fäzes (13 %) ausgeschieden (50).

Im Vergleich zu Fentanyl besitzt Alfentanil ein kleineres Verteilungsvolumen (Alfentanil: 30 - 70 l, Fentanyl: 60 - 300 l), eine kleinere totale Clearance und eine kürzere Halbwertszeit im Plasma (12, 45, 50). Alfentanil besitzt weiter eine größere Plasmaproteinbindung als Fentanyl und im Gegensatz zu diesem keine Bindung an Erythrozyten (9, 12, 95). Daraus wird geschlossen, daß Alfentanil weniger kumuliert und eine geringere Leber-Clearance besitzt als Fentanyl (12).

2.1.4. Wirkdauer, analgetische Potenz, Toxizität,

Sicherheitsbreite

Alfentanil gilt als das kürzest wirksame Opioid (59). Im Vergleich zu Fentanyl erreicht es seine maximale Wirkung (Peak Effekt) um ein Drittel schneller und hat eine kürzere Wirkdauer (10, 91). Die kurze Wirkdauer wird durch die schnelle Biotransformation, die schwache Bindung von Alfentanil an die Morphinrezeptoren im ZNS und die geringe Gewebeakkumulation erklärt (50).

Die analgetische Potenz von Fentanyl ist höher als die von Alfentanil. Als ED_{50} wird bei der Ratte für Alfentanil 0,044 mg/kg und für Fentanyl 0,011 mg/kg angegeben (78). Über die analgetische Wirkung von Alfentanil im Vergleich zu Fentanyl werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie wird zwischen 1/3 und 1/9 der Fentanylwirkung angesetzt (10, 53, 59, 103).

Die LD_{50} beträgt bei Ratten 47,5 mg/kg für Alfentanil und 3,5 mg/kg für Fentanyl. Der Sicherheitsindex wird mit 1080 für Alfentanil und 730 für Fentanyl angegeben (10, 66, 78).

2.1.5. Wirkung auf verschiedene Organsysteme

Selbst hohe Dosen von Alfentanil oder Fentanyl bewirken keine Beeinflussung des Gehirnstoffwechsels (65, 85).

Fentanyl und Alfentanil bewirken eine, durch Erhöhung des Vagotonus bedingte **Kreislaufdepression**, die durch Prämedikation von Atropin vermieden werden kann (10, 91). Unter Fentanyl- und Alfentanilwirkung wird ein Abfall des systolischen und mittleren Aortendruckes bis zu 31 %, sowie eine Abnahme der Herzfrequenz um bis zu 44 % beschrieben (2, 3, 10, 57, 81). Weiterhin wird eine Verminderung des Herzschlagvolumens (2, 10, 91) und eine Reduktion des linksventrikulären Druckes unter Fentanyl und Alfentanil festgestellt (10, 62). Bei Untersuchungen am isolierten Papillarmuskel ist eine konzentrationsabhängige, negativ inotrope Wirkung bei hohen Dosen Fentanyl nachgewiesen (76). Die Beeinträchtigung der Myokardkontraktilität ist nach äquianalgetischen Dosierungen unter Fentanyl drei- bis fünffach so stark wie unter Alfentanil (44).

Wie bei allen Opiaten, ist auch unter Fentanyl und Alfentanil eine **Atemdepression** bemerkbar, die dosisabhängig ist (10, 16, 17, 62). Die Auswertung von CO_2 -Antwortkurven ergibt eine herabgesetzte Empfindlichkeit des bulbären Atemzentrums für Fentanyl (68, 69), während für Alfentanil eine Erhöhung der Ansprechschwelle des Atemzentrums vermutet wird (67, 68, 69, 115). Bei neurophysiologischen Untersuchungen an der Katze ist eine Unterdrückung der bulbären und pontinen respiratorischen Neurone durch Opiate nachgewiesen (20). Im Gegensatz zu Alfentanil ist bei Fentanyl eine von Dosis und Narkosedauer abhängige zweite, postnarkotische Atemdepression zu verzeichnen (4, 6).

Erhöhter Muskeltonus und Muskelstarre, besonders im Thorax- und Abdominalbereich treten unter Fentanyl- und Alfentanilanalgesie auf. Es wird angenommen, daß beide Opiate eine minimale Unterdrückung monosynaptischer, spinaler Reflexe bewirken (10, 21, 87, 93, 96). Eine altersabhängige Muskelstarre, die bis zu tonisch-klonischen Muskelkrämpfen führen kann, ist unter Fentanyl beim Menschen nachgewiesen (4). In klinischen Studien mit Alfentanilanalgesie gehört die Thoraxrigidität zu

den am häufigsten bemängelten Nebenwirkungen (21, 64, 91). Eine Beeinträchtigung des Muskelstoffwechsels ist nicht nachweisbar (8).

Ebenfalls sehr häufige Nebenwirkungen von Fentanyl und Alfentanil sind Übelkeit und Erbrechen (4, 36).

Gelegentlich ist nach Fentanyl- oder Alfentanilgabe eine erhöhte Histaminfreisetzung feststellbar (25).

Unter Operationsbedingungen werden sowohl signifikante Abnahmen des Plasmacortisolspiegels (61) als auch stressbedingte Cortisolspiegelerhöhungen (10) festgestellt. Die Ursachen für die Veränderungen des Cortisolhaushaltes unter dem Einfluß verschiedener Analgetika ist noch weitgehend ungeklärt (61). Die ADH (Antidiuretisches Hormon) -Antwort auf osmotische Reize und Gefäßstimulation scheint durch Fentanyl unterdrückt zu werden (28).

2.1.6. Anwendung

Fentanyl findet als bewährtes Analgetikum breite Anwendung in Human- und Tiermedizin. Es wird erfolgreich zur Epiduralanästhesie (71), als initiales Analgetikum und als Dauerinfusion angewendet (90, 113). Fentanyl gilt als besonders günstiges Analgetikum bei Herzoperationen und für Patienten mit mangelndurchblutetem Herz, da es weniger kreislaufdepressiv ist, als vergleichbare Analgetika und sich positiv auf die Sauerstoffversorgung des Herzens auswirkt (39, 72, 90, 111, 114). Durch Fentanyl-Dauerinfusion ist gegenüber einer alleinigen Bolusgabe, bei gleichen Plasmaspiegeln, eine bessere Analgesie zu erzielen (113).

Alfentanil gilt wegen seines schnellen Wirkungseintritts, seiner schnellen Biotransformation und seiner ultrakurzen Wirkung als ideales Analgetikum bei kurzen und langen Operationen. Wegen seiner guten Steuerbarkeit und geringen Kumulationsneigung ist es besonders für die Dauerinfusion geeignet (57, 66).

2.2. Etomidat

2.2.1. Kurzbeschreibung und Chemie

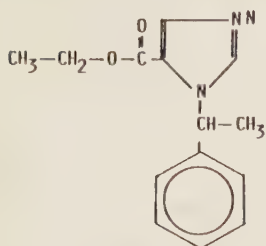


Abb. 2: Strukturformel

ETOMIDAT

Etomidat (R-(+)-äthyl-1-(1-phenyl-äthyl)-1-H-imidazol-5-carboxylat) ist ein barbituratfreies, ultrakurz wirksames Hypnotikum ohne analgetische Eigenschaften (13, 49). Neben der sehr kurzen Wirkdauer wird die außerordentlich schnelle Erholung nach Etomidat-Hypnose als vorteilhaft erachtet (55). Etomidat ist als Etomidatbase (Hypnomidat^R, R 16659, 2 mg/ml) im Handel erhältlich und steht außerdem als Etomidat-HCl-Konzentrat (R 16660, 125 mg/ml) zur klinischen Prüfung zur Verfügung.

2.2.2. Wirkungsweise

Etomidat ist ein Gamma-Amino-Buttersäure- (GABA-)Mimetikum (14). Seine Wirkung wird auf eine Dämpfung neokortikaler Bereiche, bzw. auf eine Enthemmung oder Stimulation der Aktivität von verschiedenen Stammhirnbereichen zurückgeführt (23). Als Angriffsort im ZNS werden der rostrale Teil der Formatio reticularis (Wachsystem) und das limbische System vermutet (14). Das EEG zeigt die hypnotische Wirkung durch ein Abbrechen der Alpha-Aktivität und eine Linksverschiebung in den niederfrequenten Delta-Bereich an. Eine maximale Veränderung des EEG wird beim Menschen durch eine Dosis von $0,411 \pm 0,12$ mg/kg hervorgerufen (1, 23, 94, 106).

2.2.3. Pharmakokinetik

Nach i. v. Injektion von Etomidat erfolgt eine sehr schnelle Verteilung des Pharmakons im zentralen Kompartiment. Die Halbwertszeit der Verteilungsphase wird mit drei min angegeben (49, 94). Im Gehirn wird das Konzentrationsmaximum in der ersten min nach der Injektion erreicht, im peripheren Kompartiment erst nach 15 min, wenn die hypnotische Wirkung bereits abgeklungen ist (94).

Das Gesamtverteilungsvolumen entspricht dem lipophiler Pharmaka. Die mittlere Plasma-Clearance liegt bei 20 - 30 ml/min·kg. Diese schnelle Clearance ist typisch für ein Pharmakon, das überwiegend durch Metabolisierung eliminiert wird (49, 94).

Metabolisiert wird Etomidat sehr rasch in der Leber, hauptsächlich durch Hydrolyse der Estergruppe. Dadurch wird die pharmakologisch inaktive Imidazol-Carboxylsäure gebildet. Daneben sind noch mindestens sechs weitere pharmakologisch inaktive Metaboliten bekannt, die durch Decarboxylierung und N-Alkylierung entstehen (49, 51). Eine Hydrolyse durch Plasmaesterasen findet bei Mensch und Hund, im Gegensatz zur Ratte, nicht statt (15).

Die Elimination erfolgt zu 13 % über die Gallenwege und zu 87 % über die Nieren (3 % davon als unverändertes Etomidat). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach Bolusinjektion etwa 75 min für Etomidat und etwa 160 min für den Hauptmetaboliten, die Imidazol-Carboxylsäure (49,94). Auch nach längerer Anwendung zeigt Etomidat keinen signifikanten kumulativen Effekt (18).

2.2.4. Hypnotische Potenz, Toxizität, Sicherheitsbreite

Etomidat zeichnet sich durch eine geringe Toxizität und eine große Sicherheitsbreite aus. Es zeigt jedoch hinsichtlich seiner Wirkung sehr große Speziesunterschiede (55, 106):

	ED ₅₀	LD ₅₀	Sicherheitsindex
Maus	1,02	29,5	29,0
Hund	0,48	7,56	15,9
Meer- schweinchen	0,14	7,13	50,0
Kaninchen	0,50	11,9	24,0

(aus Henschel, 79)

ED₅₀ und LD₅₀ variieren zudem stark mit der Injektionsgeschwindigkeit. Bei langsamer Injektion (120 s) ist eine höhere Dosis notwendig, um den gleichen hypnotischen Effekt wie bei schneller Injektion (10 s) zu erzielen, die Toxizität ist bei langsamer Injektion geringer (23, 55).

2.2.5. Wirkung auf verschiedene Organsysteme

Im Autonomen Nervensystem bewirkt Etomidat - nach einer kurzzeitigen Aktivitätssteigerung - eine dosisabhängige Dämpfung des Sympatikotonus um 20 - 30 %. Bei sehr hohen Dosen nimmt auch die Phrenicusaktivität ab (84).

Etomidat verursacht eine vergleichsweise geringe Atemdepression. Entsprechend zeigen P_aO_2 und P_aCO_2 nur geringe Schwankungen, der pH-Wert bleibt relativ stabil (23). Gelegentlich können jedoch Unregelmäßigkeiten der Atmung, bis hin zur Apnoe auftreten (18).

Das kardiovaskuläre System wird durch Etomidat ebenfalls kaum beeinflusst. Unmittelbar nach der Injektion kommt es zu einer leichten Steigerung der Herzfrequenz (bis 10 %), die mit einer Stimulation der Barorezeptoren erklärt wird. Dadurch kommt es, bei annähernd gleichbleibendem Schlagvolumen, zu einer Zunahme des Herzzeitvolumens. Der leichte Abfall des arteriellen Mitteldruckes (bis maximal 15 %) wird durch die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (bis 14 %) erklärt (54, 110). Die koronare Hämodynamik bleibt unverändert (89, 110). Kettler et al. (60) beobachten sogar eine Zunahme der Koronardurchblutung und der Sauerstoffsättigung in den Koronarvenen.

Unter Etomidat nimmt die **Nierendurchblutung** um 6 - 10 % ab. Diese Abnahme wird als gering bezeichnet und soll für die Nierenfunktion ohne Bedeutung sein (51, 104)

Selbst nach längerer Etomidatanwendung zeigen sich keine Veränderungen am Leberenzymmodell, jedoch scheint die Leberperfusion vermindert zu sein. Bei Daueranwendung verlangsamt sich daher die Metabolisierung von Etomidat (51).

Während der Einleitungsphase treten regelmässig **Ataxien** auf, deren Dauer von der Dosis linear abhängig ist (55). In der Nachschlafphase Treten ebenfalls motorische **Hyperaktivitäten**, wie Muskeltremor, Myoklonien u.ä. auf. Weitere unangenehme Nebenwirkungen, wie starke Exzitationen, Hyperventilation, Defäkation und Erbrechen werden ebenfalls beobachtet (18, 55).

Während Etomidat-Hypnose kommt es zu keiner **Histaminfreisetzung**, so daß allergische Prozesse nicht zu befürchten sind (15, 18). Allerdings kommt es durch Hemmung der 11- β -Hydroxylation und der 17- α -Hydroxylation zu einer dosisabhängigen Suppression der **Nebennierenrinde** (7, 26, 56, 75, 105).

2.2.6. Anwendung

Etomidat kann bei Tier und Mensch zur Narkoseeinleitung (29, 48) nach Prämedikation (z. B. von Azaperon, 31) oder in Kombination mit Alfentanil oder Fentanyl zur i.v. Kurznarkose (33, 40, 47) eingesetzt werden. Beim Menschen wird Etomidat auch als Dauerinfusion bei Inhalationsanästhesie mit Lachgas angewendet (51).

Unter Etomidat-Fentanyl-Hypnoanalgesie wird beim **Menschen** eine, von der Höhe der Etomidatkonzentration abhängige, signifikante Verringerung von $P_{a\text{ syst}}$, $P_{a\text{ mean}}$, linksventrikulärem Druck, maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit, Herzindex, Schlagvolumen und myokardialen Sauerstoffverbrauch festgestellt (47). Bei Kombination von 0,15 mg/kg bzw. 0,30 mg/kg Etomidat mit 0,1 mg Fentanyl (Bolus) erweist sich bezüglich der Kreislauf-

beinträchtigung die höhere Etomidat-Dosis als wesentlich ungünstiger. Im Vergleich zu anderen Kurzanästhesien beim Mensch erscheinen die Auswirkungen von 0,15 mg/kg Etomidat und 0,1 mg Fentanyl auf Kreislauf und myokardialen Sauerstoffverbrauch (Reduktion um 12-18%) günstig (47). Ursache für die Kreislaufwirkung der Kombination wird in der vasodilatorischen Wirkung des Etomidat vermutet.

Bei der, für den Hund vorgeschlagenen Kombination von 5-10 µg/kg Fentanyl und 1,0 mg/kg Etomidat kann ebenfalls eine (allerdings nicht signifikante) kreislaufdepressive Wirkung festgestellt werden (29, 40). Allerdings wird beim Hund eine kritische Abnahme des P_aO_2 vier min post injectionem und eine verringerte Sauerstoffausschöpfung während der Anästhesie festgestellt (29). Eine Hemmung der mitochondrialen Atmungskette ist erst bei sehr hohen Dosen zu erwarten (41).

In einer klinischen Studie von Glardon und Schatzmann sind bei 11 von 112 Hunden Nebenwirkungen, wie starke Exzitationen, Heulen, Zittern, Bradykardie, Bradypnoe, Sinusarrhythmie, Hecheln, Erbrechen und Defäkation aufgetreten. Eine Prämedikation von Atropin wird empfohlen (40).

Die Kombination von Etomidat und Alfentanil findet vielseitige Anwendung in Human- und Tiermedizin. Während diese Kombination beim Menschen zur Narkoseeinleitung oder als Dauerinfusion verwendet wird ist ihr Einsatz beim Tier vor allem als Kurzanästhesie bei kleineren chirurgischen Eingriffen und für diagnostische Maßnahmen (z. B. Röntgen) sinnvoll (34, 80).

Aufgrund des ähnlichen Pharmakologischen Profils (ähnliche Verteilung aus dem Plasma, ähnliche Halbwertszeiten, ähnlich schnelle Metabolisierung) und der vergleichbar kurzen Wirkdauer, scheint die Kombination von Alfentanil und Etomidat besonders günstig (45).

Alfentanil kann in der Kombination mit Etomidat um 40-50% niedriger dosiert werden, als ohne Hypnotikum (87). Es wird vermutet, daß Etomidat eine partielle Hemmung des Alfentanilstoffwechsels bewirkt (70). Eine Postoperative Atemdepression ist nicht zu erwarten (52).

Auch unter Alfentanil-Etomidat-Hypnoanalgesie wird eine ähnliche Kreislaufdepression beobachtet, wie bei Fentanyl-Etomidat. So wird beim Menschen eine Senkung des $P_{a\text{ syst}}$ um 20-30%, des $P_{a\text{ diast}}$ um 15-20% und der Herzfrequenz um 10% festgestellt (52, 87). Als unerwünschte Nebenwirkungen sind beim Menschen Myoklonie, Übelkeit, Erbrechen und Venenschmerz bekannt.

Beim Hund bewirkt Alfentanil-Etomidat eine kurze, tiefe Analgesie mit guter Muskelrelaxation und kurzer Aufwachphase. Als unerwünschte Nebenwirkungen werden starke Exzitationen, Miktion, Defäkation, Bradykardie und starkes Hecheln in der Aufwachphase beobachtet. Als zusätzliche Medikation werden deshalb Atropin und sehr niedrig dosiertes Azaperon empfohlen (80). Bei einer Dosierung von 15 µg/kg Alfentanil und 1,0 mg/kg Etomidat ist bei ausgewachsenen Tieren eine chirurgische Toleranz von 5,5 bis 7,5 min Dauer zu erzielen. Für Welpen und ausgewachsene Zwerghunde ist meist das Doppelte der Normaldosierung anzusetzen, bei älteren oder lebergeschädigten Tieren ist mit einer verlängerten Schlafdauer zu rechnen (80).

Beim Kaninchen ist mit 30 µg/kg Alfentanil und 2,0 mg/kg Etomidat eine wirksame Analgesie und eine chirurgische Toleranz von fünf bis sieben Minuten (bei Dosierung nach Wirkung) erzielbar. Wegen großer individueller Unterschiede, muß beim Kaninchen bis zu einem Drittel der Ausgangsdosis nachinjiziert werden (5). Die beim Kaninchen gelegentlich beobachteten Exzitationen können durch Prämedikation von Azaperon wirksam vermieden werden (5).

2.3. R 8110

2.3.1. Kurzbeschreibung und Chemie

R8110 ist ein Flour-Analog (Substitution am Benzolring) des Imidazolderivates Etomidat. Die Grundsubstanz, ein weißes, kristallines Pulver, ist hygroskopisch. Nach eigenen Untersuchungen ist es in physiologischer Kochsalzlösung, nicht aber in Aqua ad injectabilia löslich.

2.3.2. Literatur

R8110 ist ein kurzwirksames, barbituratfreies Hypnotikum mit einer eineinhalb bis doppelt so langen Wirkdauer wie Etomidat (35). Es soll im Gegensatz zu Etomidat nur äußerst selten Exzitationen beim Hund bewirken (35). Degryse et al. (19) ermitteln in Untersuchungen an sieben Labrador- und acht Bastardhunden beiderlei Geschlechts eine durchschnittliche Hypnosedauer von $19 \pm 5,3$ min (Labrador) und $15 \pm 3,2$ min (Bastard). Nach $37,5 \pm 14,0$ min haben die Tiere ihr Laufvermögen wiedererlangt.

Nebenwirkungen, wie Kotabsatz oder Erbrechen stellen Degryse et al. (19) nicht fest. Müller (77) beobachtet jedoch regelmäßig bei R8110-Hypnose starken Brechreiz und starke Speichelproduktion. Beides kann weder durch Prämedikation von Atropin, noch durch Sedativa verhindert werden.

Während Degryse et al. (19) unter R8110-Hypnose eine gute Muskelrelaxation beschreiben, kann Müller (77) bei alleiniger R8110-Applikation nur eine sehr schlechte Muskelrelaxierung feststellen.

Die Untersuchungen von **respiratorischen, biochemischen und Kreislaufparametern** durch Degryse et al. (19) ergibt nur wenige signifikante Veränderungen nach Applikation von 3,0 mg/kg R8110. Drei min nach Applikation ist ein signifikanter Anstieg des P_vCO_2 von 41,1 auf 43,9 mm Hg zu verzeichnen. Der P_a diast fällt nach 10 min gegenüber dem Vorwert (81 mm Hg) signifikant auf 74 mm Hg. Ein signifikanter Anstieg der Herzfrequenz auf 97/min und des P_vO_2 auf 53,5 mmHg ist nach 60 min zu verzeichnen.

In einer klinischen Studie von Erhardt et al. (35) wird derzeit die Kombinationsanästhesie mit R8110 und Fentanyl oder Alfentanil untersucht. Eine belastbare **Hypnoanalgesie** wird beim Hund mit 30 µg/kg Alfentanil, bzw. 10 µg/kg Fentanyl und 3,5 mg/kg R8110 erzielt.

Während der Anästhesiedauer, die bei beiden Kombinationen annähernd gleich lang ist (24 - 26 min), wird jedoch unter

Alfentanil eine um ein Drittel kürzere chirurgische Toleranz erzielt. Unter Alfentanil ist im Vergleich zu Fentanyl eine größere Neigung zu Exzitationen (leichtes Zittern am ganzen Körper) zu verzeichnen.

Wegen der längeren chirurgischen Toleranz und der geringeren Exzitationsbereitschaft wird der Fentanyl-R8110-Hypnoanalgesie gegenüber der mit Alfentanil der Vorzug gegeben (35, 77).

3. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zunächst, die klinischen Eigenschaften des noch in der Entwicklung stehenden Hypnotikums R8110 am Kaninchen zu untersuchen. Als Vergleichssubstanz dient das dem R8110 verwandte Etomidat.

Darauf aufbauend soll geprüft werden, ob und in welcher Dosierung eine Kombination von R8110 mit Fentanyl oder Alfentanil eine zufriedenstellende Anästhesie bewirkt und in welcher Weise Kreislauf-, Atmungs- und Blutparameter beeinflusst werden.

4. Material und Methodik

4.1. Versuchstiere

Die Versuche werden an insgesamt 151 gesunden, ausgewachsenen Bastardkaninchen beiderlei Geschlechts, mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 2,95 kg (2,0 - 4,6 kg) durchgeführt.

4.2. Versuchsaufbau

4.2.1. Dosis-Wirkungs-Studie

4.2.1.1. Untersuchungsreihe I (Tab. 1: 1.1.)

Parallelvergleich R8110 - Etomidat

An insgesamt 66 Kaninchen wird in 14 Gruppen die hypnotische Wirkung von R8110 bzw. Etomidat (R16660) geprüft und miteinander verglichen. In jeder Gruppe werden zunächst drei Kaninchen untersucht. Bei Dosierungen, die eine sichere, möglichst exzitationsfreie Hypnose bewirken, werden die Gruppengrößen auf sieben Kaninchen erweitert.

4.2.1.2. Untersuchungsreihe II (Tab. 1: 1.2.)

Kombination von R8110 mit Fentanyl oder Alfentanil

Aufbauend auf den Ergebnissen des Parallelvergleichs wird an insgesamt 50 Kaninchen die Kombination von R8110 mit Fentanyl oder Alfentanil untersucht. Ziel ist es, die Dosis zu ermitteln, die bei möglichst wenig Nebenwirkungen, eine ruhige, belastbare Anästhesie bewirkt. Es werden in zehn Gruppen jeweils drei Tiere untersucht. Die erfolgversprechenden Gruppen werden auf acht Tiere aufgestockt.

4.2.2. Untersuchung von Kreislauf-, Atmungs- und Blutparametern

Untersuchungsreihe III (Tab. 1: 2.)

An insgesamt 35 Kaninchen werden Kreislauf- Atmungs- und Blutparameter untersucht. Aufgrund der klinischen Ergebnisse der Untersuchungsreihe II werden in drei Gruppen je acht oder neun Tiere untersucht. Zum Vergleich wird eine vierte Gruppe (neun Tiere) gebildet, in der die Auswirkung von R8110 alleine bestimmt wird.

Tab. 1: Versuchsaufbau - Übersicht

1.1. Untersuchungsreihe I: Parallelvergleich (klinisch) R8110 - Etomidat

Gruppenbe- zeichnung	Dosis	n	Gruppenbe- zeichnung	Dosis	n
R(1,0)	1,0 mg/kg R8110	3	E(1,0)	1,0 mg/kg Etomidat	3
R(2,0)	2,0 mg/kg R8110	3	E(2,0)	2,0 mg/kg Etomidat	3
R(3,0)	3,0 mg/kg R8110	3	E(3,0)	3,0 mg/kg Etomidat	3
R(3,5)	3,5 mg/kg R8110	7	E(3,5)	3,5 mg/kg Etomidat	7
R(4,0)	4,0 mg/kg R8110	7	E(4,0)	4,0 mg/kg Etomidat	7
R(4,5)	4,5 mg/kg R8110	7	E(4,5)	4,5 mg/kg Etomidat	7
R(5,0)	5,0 mg/kg R8110	3	E(5,0)	5,0 mg/kg Etomidat	3

1.2. Untersuchungsreihe II: Prüfung (klinisch) der Kombination von R8110 mit Alfentanil oder Fentanyl

Gruppenbe- zeichnung	Dosis	n
A(30)R(3,0)	30 µg/kg Alfentanil und 3,0 mg/kg R8110	3
A(30)R(3,5)	30 µg/kg Alfentanil und 3,5 mg/kg R8110	8
A(30)R(4,0)	30 µg/kg Alfentanil und 4,0 mg/kg R8110	8
A(30)R(4,5)	30 µg/kg Alfentanil und 4,5 mg/kg R8110	8
A(45)R(4,0)	45 µg/kg Alfentanil und 4,0 mg/kg R8110	3
F(10)R(3,0)	10 µg/kg Fentanyl und 3,0 mg/kg R8110	3
F(10)R(3,5)	10 µg/kg Fentanyl und 3,5 mg/kg R8110	8
F(10)R(4,0)	10 µg/kg Fentanyl und 4,0 mg/kg R8110	3
F(10)R(4,5)	10 µg/kg Fentanyl und 4,5 mg/kg R8110	3
F(15)R(4,0)	15 µg/kg Fentanyl und 4,0 mg/kg R8110	3

2. Untersuchungsreihe III: Untersuchung von Kreislauf-, Atmungs- und Blutparametern

Gruppenbe- zeichnung	Dosis	n
F(10)R(3,5)	10 µg/kg Fentanyl und 3,5 mg/kg R8110	9
A(30)R(4,0)	30 µg/kg Alfentanil und 4,0 mg/kg R8110	9
A(30)R(3,5)	30 µg/kg Alfentanil und 3,5 mg/kg R8110	8
R(3,5)	3,5 mg/kg R8110	9

4.3. Versuchsdurchführung

4.3.1. Untersuchungsreihe I

Die hypnotische Wirkung von 1,0 mg/kg, 2,0 mg/kg, 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg, 4,5 mg/kg und 5,0 mg/kg R8110 bzw. Eto-midat wird anhand klinischer Parameter untersucht. Dabei werden Atmung, verminderte Hautsensibilität, Dauer der Reflexausfälle, Gesamtschlafdauer, maximale Rekonvaleszenzdauer, Augenbewegungen, sowie Anzahl und Schwere der Exzitationen bestimmt (siehe 4.4.1.).

Zur Beurteilung der Hypnosetiefe und -dauer werden Bewußtlosigkeit, Stellreflex, Weckbarkeit und Anhebung der Schmerzschwelle herangezogen. Eine zufriedenstellende Hypnose ist gekennzeichnet durch einen, mit Verlust des Stellreflexes und des Bewußtseins verbundenen Schlafzustand, aus dem die betroffenen Tiere durch Reize (für die Dauer der Hypnose) nicht weckbar sind.

4.3.2. Untersuchungsreihe II

30 µg/kg Alfentanil (5) bzw. 10 µg/kg Fentanyl (40) werden mit 3,0 mg/kg, 3,5 mg/kg, 4,0 mg/kg und 4,5 mg/kg R8110 kombiniert. In zwei weiteren Gruppen werden 4,0 mg/kg R8110 mit 45 µg/kg Alfentanil bzw. 15 µg/kg Fentanyl kombiniert. Damit soll geprüft werden, ob durch eine Erhöhung des Opiatanteils die Analgesie ohne stärkere Beeinträchtigung der Atmung verbessert werden kann.

In allen Gruppen werden Gesamtschlafdauer, sowie Dauer der chirurgischen Toleranz, der Reflexausfälle, der Aufwachphase und der maximalen Rekonvaleszenzdauer bestimmt (siehe 4.4.1.).

4.3.3. Untersuchungsreihe III

Die Gruppen F(10)R(3,5), A(30)R(4,0), A(30)R(3,5) und R(3,5) (siehe Tab. 1: 2.) werden einer Untersuchung verschiedener

Kreislauf-, Atmungs- und Blutparameter unterzogen (siehe 4.4.2.). Außerdem werden für diese Gruppen etwaige Exzitationen, Gesamtschlafdauer, chirurgische Toleranz und Aufwachphase bestimmt (siehe 4.4.1.).

Den Kaninchen wird drei Stunden nach Beendigung der Vorbereitungsoperation (siehe 4.3.4.) die Testsubstanz appliziert. Die Bestimmung der Kreislauf-, Atmungs- und Blutparameter erfolgt zu 10 Meßzeitpunkten: Der Vorwert (V) wird fünf min vor, der Initialwert (I) bis zu 30 s nach Injektion der Testsubstanzen bestimmt. Weitere Messungen erfolgen nach 3, 6, 9, 15, 25, 35, 45 und 65 min.

Bei einem Tier der Gruppe A(30)R(4,0) muß der Versuch wegen starker Befreiungsversuche aus der Pyrogentestbox nach 35 min abgebrochen werden. In der Gruppe F(10)R(3,5) müssen drei, in der Gruppe A(30)R(3,5) muß eine Blutprobe verworfen werden.

4.3.4. Vorbereitung der Versuchstiere

Nach einer Allgemeinuntersuchung werden die gesund erscheinenden Tiere zur Applikation von Anästhetika in eine modifizierte Pyrogentestbox (EH-10 80090, Fa. Ehret) verbracht.

Den Tieren der Untersuchungsreihe III wird unter Propanidid-anästhesie (Epontol^R, Bayer) (88) über die Arteria und Vena femoralis je ein, mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter, verschließbarer Venenkatheter (Record Nr. 3, Braun/Melsungen) in die Aorta abdominalis und die Vena cava caudalis eingeführt und mit einem Knopfheft am Rücken des Tieres fixiert. Anschließend müssen die Tiere in die Pyrogentestbox verbracht werden, um ein Herausziehen oder Abbeißen der Katheter zu verhindern. Der arterielle Zugang wird zur Kreislaufüberwachung und zur Entnahme der arteriellen Blutproben, der venöse zur Injektion der Testsubstanzen und der Entnahme der venösen Blutproben verwendet.

4.3.5. Injektionslösungen

R8110 liegt als kristallines Pulver vor und wird in isotoner Kochsalzlösung gelöst. Die Konzentration wird jeweils so eingestellt, daß 1 ml der Lösung die gewünschte Dosis pro kg Körpergewicht enthält.

Etomidat liegt als Konzentrat zur klinischen Prüfung (Janssen, 125 mg/ml) vor und wird analog dem R8110 verdünnt.

Alfentanil liegt als handelsübliches Rapifen^R (Janssen, 0,5 mg/ml) vor. Zur Versuchsdurchführung wird eine Mischung aus Alfentanil, R8110 und physiologischer Kochsalzlösung derart erstellt, daß 1 ml der Lösung jeweils die erwünschte Dosis für ein kg Körpergewicht enthält.

Fentanyl liegt als handelsübliches Fentanyl-Janssen^R (Janssen, 0,05 mg/ml) vor. Zur Versuchsdurchführung wird analog dem Alfentanil eine Mischung aus Fentanyl, R8110 und physiologischer Kochsalzlösung hergestellt.

4.3.6. Applikation der Testsubstanzen

Die Testsubstanzen werden mittels eines Venofix^R-Perfusionsbesteckes (Braun/Melsungen) in die Ohrtrandvene (Untersuchungsreihe I und II) oder über den venösen Katheter (Untersuchungsreihe III) injiziert. Die Injektionszeit beträgt 10 - 30 s.

4.4. Meßmethoden

4.4.1. Klinische Parameter

Während der Hypnose- oder Narkosedauer werden folgende klinische Parameter bestimmt:

Gesamtschlafdauer (min)	die Zeit zwischen Verlust und Wiedererlangung des Stellreflexes
Chirurgische Toleranz (min)	die Zeit während der Anästhesie, in der beim Versuchstier alle Hautschmerztests (Zwicken mit einer chirurgischen Pinzette) keine Reaktion auslösen und Bewußtlosigkeit, sowie volle Skelettmuskeler schlafung vorliegt

Aufwachzeit (min)	die Differenz zwischen Gesamtschlafdauer und chirurgischer Toleranz, bzw. dem Zeitraum mit verminderter Hautsensibilität
Rekonvaleszenzzeit (min)	Beginnt mit dem Auftreten des Stellreflexes und ist beendet, wenn Aktivität und Verhalten der Versuchstiere von dem, unbehandelter Kontrolltiere nicht mehr zu unterscheiden ist. Aufgrund der individuellen Unterschiede und der schwer objektivierbaren Beobachtungen, wird die maximale Rekonvaleszenzzeit , d. h. die Zeit, nach der alle Tiere ein unauffälliges Verhalten zeigen, angegeben.
Verminderte Hautsensibilität (min)	die Zeit während der Hypnose, in der Hautschmerztests nur im Bereich der Ohrmuschel zu Reaktionen führen
Stellreflex (min)	das selbstständige Aufrichten eines Versuchstieres aus der Rücken- oder Seitenlage in die Brust- oder Bauchlage
Zwischenzehenreflex (min)	ausgelöst durch Zwicken in die Zwischenzehenhaut, gekennzeichnet durch zurückziehen der betreffenden Gliedmaße. Er fällt unterschiedlich lange an den Vorder- (ZZv) und an den Hintergliedmaßen (ZZh) aus
Cornealreflex (CoR) (min)	der reflektorische Lidschluß bei Reizung der Cornea, z. B. durch Berührung
Exzitationen	(durch den Ausfall der Assoziationszentren im Gehirn, durch Hemmung der Willkürmotorik bei erhaltener Reflexaktivität und durch Tonusvermehrung der Muskulatur hervorgerufen, 109)
leichte	durch leichtes Zittern oder Zucken, meist der Vordergliedmaße gekennzeichnet
mittlere	durch Myoklonien an Vorder- und Hinterextremität gekennzeichnet
schwere	durch länger anhaltende Myoklonien oder konvulsionsartige Krämpfe der gesamten Stammesmuskulatur und Opisthotonus gekennzeichnet

Atemfrequenz durch Auszählen der Thoraxexkursionen
(1/min)

4.4.2. Kreislauf- und Blutparameter

Herzfrequenz	HF	(1/min)
Systolischer Aortendruck	$P_{a\text{ syst}}$	(mm Hg)
Mittlerer Aortendruck	$P_{a\text{ mean}}$	(mm Hg)
Diastolischer Aortendruck	$P_{a\text{ diast}}$	(mm Hg)
Atemfrequenz	AF	(1/min)
pH-Wert, arteriell/venös	$\text{pH}_{a/v}$	($-\log H^+$)
Sauerstoffpartialdruck, arteriell/venös	$P_{a/v}O_2$	(mm Hg)
Kohlendioxidpartialdruck, arteriell/venös	$P_{a/v}CO_2$	(mm Hg)
Oxyhämoglobingehalt, arteriell/venös	$\text{Hb}_{a/v}O_2$	(%)
Hämoglobingehalt, arteriell/venös	$\text{Hb}_{a/v}$	(g/l)
Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz	AVDO_2	(ml O_2 /100 ml Blut)

$$(\text{AVDO}_2 = \text{Hb}_a \times 1,34 \times \frac{\text{Hb}_a O_2}{100} - \text{Hb}_v \times 1,34 \times \frac{\text{Hb}_v O_2}{100})$$

Aktuelles Bikarbonat, arteriell/venös	$\text{HCO}_3^-_{a/v}$	(mmol/l)
Base Excess, arteriell/venös	$\text{BE}_{a/v}$	(mmol/l)

Der **Aortendruck** ($P_{a\text{ syst/mean/diast}}$) wird mit Druckaufnehmer (Gould Statham Physiological Pressure Transducer P 23 ID, Fa. Gould Medical Products Division, Düsseldorf) und Druckverstärker (AO Mod. 261006 A-V Pressure Monitor, American Optical Corporation, Bedford/Mass.) gemessen. Die **Herzfrequenz** wird ebenfalls über dieses System durch Auszählen der Systolenfrequenz bestimmt.

Die Bestimmung der **Blutgase**, des **pH-Wertes**, des **BE** und des **aktuellen Bikarbonats** in den arteriellen und venösen Blutproben (0,7 ml Blut in heparinisierte 2 ml-Spritze) wird am Blutgasanalysator (Micro Autocal pH/Blood Gas Analyser 613, Instrumentation Laboratory, Bornheim) vorgenommen. **Sauerstoffsättigung** und **Hämoglobingehalt** werden aus der gleichen Probe mit dem CO-Oxymeter (Mod. 282, Instrumentation Laboratory, Bornheim) bestimmt.

4.5. Auswertung

4.5.1. Narkoseschema nach Güdel

Zur Beurteilung der Narkosetiefe nach Güdel (109) werden in dieser Untersuchung Muskelrelaxation, Rückenmarksreflexe, der Cornealreflex und besonders die Augenbewegungen herangezogen.

Stadium	I	Rauschstadium
Stadium	II	Exzitationsstadium
Stadium	III	chirurgische Toleranz
Stufe	1	oberflächliche Narkose (Reflexe erhalten, Nystagmus)
Stufe	2	schwach erhaltene Rückenmarksreflexe (Nystagmus)
Stufe	3	reflexarme Narkose (eventuell Bulbusrotation)
Stufe	4	beginnende Atemlähmung
Stadium	IV	Asphyxiestadium

4.5.2. Statistische Auswertung

4.5.2.1. Untersuchungsreihe I und II

Bei den Gruppen mit sieben oder acht Versuchstieren werden für Gesamtschlafdauer, chirurgische Toleranz, bzw. verminderte Hautsensibilität und die Aufwachphase der **Mittelwert** ($\bar{x}$), die **Standardabweichung** (SD) und der **Standardfehler** (SE) berechnet. Für die Atemfrequenz wird statt der Standardabweichung die **Spannweite** der Einzelwerte (Sp), gekennzeichnet durch den größten und kleinsten Wert, angegeben.

4.5.2.2. Untersuchungsreihe III

Für jeden Parameter werden zu jedem Zeitpunkt **Mittelwert** ($\bar{x}$), **Standardabweichung** (SD) und **Standardfehler** (SE) berechnet. Der statistische Vergleich der Meßwerte eines Parameters zu verschiedenen Zeitpunkten wird mit den Tests für multipel gepaarte Stichproben nach **Friedman** und nach **Wilcoxon und Wilcox** durchgeführt. Die Ergebnisse des Tests nach Wilcoxon und Wilcox (signifikant: $p \leq 0,05$) werden nur berücksichtigt, wenn gleichzeitig der Friedman-Test signifikante Unterschiede ergibt.

Mit dem U-Test nach Wilcoxon, Whitney and Man werden die Meßwerte der Versuchsgruppen miteinander verglichen (signifikant: $p \leq 0,05$).

Die 3-, 6- und 9-min-Werte stellen in den verschiedenen Gruppen unterschiedliche Narkosestadien dar und werden deshalb im Gruppenvergleich nicht berücksichtigt und nur in Tab. 5 aufgeführt.

5 . E r g e b n i s s e

5.1. Dosis-Wirkungs-Studie

5.1.1. Untersuchungsreihe I:

Parallelvergleich R8110 - Etomidat (Tab. 2)

Außer in Gruppe R(1,0) verlieren alle Tiere noch während der Injektion von R8110 oder Etomidat den Stellreflex. 1 mg/kg Etomidat ruft bei allen drei Kaninchen eine dreiminütige Hypnose hervor, die durch Verlust des Bewußtseins und des Stellreflexes, bei vollem Erhalt der anderen überprüften Reflexe gekennzeichnet ist. Die Injektion von 1 mg/kg R8110 hat lediglich bei einem Tier eine leichte Ataxie zur Folge. Bei den beiden anderen Tieren läßt sich keine Wirkung von 1 mg/kg R8110 feststellen. Die Injektion von 2 mg/kg R8110 erzeugt die gleiche Wirkung wie 1 mg/kg Etomidat.

Die Gesamtschlafdauer beträgt bei R8110 für R(2,0) drei min, für R(3,0) vier bis fünf min, für R(3,5) durchschnittlich 6,9 min, für R(4,0) durchschnittlich 8,9 min, für R(4,5) durchschnittlich 9,4 min und für R(5,0) 12 - 16 min. Bei Etomidat beträgt die Gesamtschlafdauer für E(1,0) drei min, für E(2,0) drei bis vier min, für E(3,0) fünf bis sieben min, für E(3,5) durchschnittlich 9,1 min, für E(4,0) durchschnittlich 10,6 min, für E(4,5) durchschnittlich 12,8 min und für E(5,0) 14 und 16 min. Bei gleicher Dosierung erreicht R8110 im Dosierungsbereich von 2,0 - 4,5 mg/kg 78 % der Wirkung von Etomidat, bezogen auf die Gesamtschlafdauer. Beide Hypnotika bewirken während der gesamten Schlafdauer eine gute **Muskelrelaxation**.

Eine herabgesetzte Hautsensibilität ist unter Etomidat ab 3,0 mg/kg, unter R8110 an 3,5 mg/kg feststellbar. Die Reaktion auf den Hautschmerztest ist dabei an Bauch und Rücken stets negativ, an der Ohrmuschel (und bei einzelnen Tieren auch im Halsbereich) immer positiv. Diese Phase verminderter Schmerzempfindlichkeit dauert bei E(3,0) drei bis vier min, bei E(3,5) durchschnittlich 2,3 min, bei E(4,0) durchschnittlich 4,4 min, bei E(4,5) durchschnittlich 3,9 min und bei E(5,0) sechs und neun min; bei R(3,5) durchschnittlich 2,1 min, bei R(4,0)

durchschnittlich 3,3 min, bei R(4,5) durchschnittlich 3,4 min und bei R(5,0) drei bis fünf min. Bei einem Kaninchen der Gruppe E(4,5) bleibt die Hautsensibilität während der ganzen Hypnosedauer voll erhalten.

Die Reflexprüfung ergibt, daß unter Hypnose mit R8110 oder Etomidat nach Verlust des Stellreflexes zunächst der Zwischenzehenreflex der Hintergliedmaßen (ZZh) ausfällt, während der Zwischenzehenreflex der Vordergliedmaßen (ZZv) voll erhalten bleibt. Bei höheren Dosierungen tritt eine Verzögerung des Cornealreflexes (CoR) auf.

Ab einer Dosis von 2,0 mg/kg R8110, bzw. 1 mg/kg Etomidat verlieren alle Tiere den Stellreflex und verbleiben während der Hypnose in Seitenlage, bei Verbringung in die Rückenlage zeigen sie keine Reaktion.

Der ZZh fällt bei E(2,0) und R(3,0) für ein bis drei min aus. Bei R(3,5) bis R(5,0) und E(3,0) bis E(5,0) fällt er für die Zeit der verminderten Schmerzempfindlichkeit aus. In E(2,0) und E(3,0) zeigen zwei, in R(3,0) eines von drei Tieren einen Ausfall des ZZh. Bei Dosierungen von 3,5 - 4,5 mg/kg zeigen von je 21 Tieren 20 unter R8110 und 17 unter Etomidat einen ZZh-Ausfall. Bei einer Dosis von 5,0 mg/kg bewirken R8110 und Etomidat bei allen Tieren einen Ausfall des ZZh.

Der ZZv fällt erst bei einer Dosis von 5,0 mg/kg aus, bei Etomidat für ein und vier min, bei R8110 für eine min.

Ein Ausfall des CoR ist bei R8110 erst ab 4,0 mg/kg, bei Etomidat ab 3,5 mg/kg vereinzelt zu verzeichnen. In der Gruppe R(4,0) fällt der CoR bei einem Tier für eine min aus, in R(5,0) ist der CoR bei allen Tieren erhalten, aber verlangsamt. Unter Etomidat-Hypnose fällt der CoR in E(3,5) bei einem Tier für eine min, in E(4,0) bei vier Tieren für zwei bis drei min, in E(4,5) bei allen Tieren für zwei bis drei min und in E(5,0) bei beiden Tieren für zwei min aus.

Außer in E(4,5), E(5,0) und R(5,0) treten in allen Gruppen während der Phase vermindelter Schmerzempfindlichkeit frequente Nystagmen auf, die erst während der Aufwachphase abklingen.

Bei den Tieren aus E(4,5), E(5,0) und R(5,0) tritt der Nystagmus nur während der Initial- und der Aufwachphase auf. In der Phase vermindelter Schmerzempfindlichkeit ist eine Rotation des Bulbus nach ventral zu beobachten.

Exzitationen treten in allen Gruppen auf. Die Exzitationerscheinungen reichen von leichten Myoklonien der Vorderextremitäten über schwere Myoklonien an allen Extremitäten, bis zu starken Konvulsionen. In den Gruppen E(3,5) und R(4,5) sind die wenigsten Exzitationen zu verzeichnen. Ab 4,0 mg/kg treten unter Etomidat-Hypnose sehr starke Exzitationen auf. Die Anzahl der mittleren und schweren Exzitationen ist unter Etomidat insgesamt höher als unter R8110.

Die **Atmung** ist bei Injektion bis 4,0 mg/kg Etomidat, bzw. 4,5 mg/kg R8110 regelmäßig ruhig und tief. Die Atemfrequenz sinkt während der Hypnose von aufregungsbedingten Vorwerten (100 - 150/min) auf Werte von 28 - 68/min. Bei E(4,5), E(5,0) und R(5,0) zeigen die Tiere flache und stoßartige Atmung. Bei zwei Tieren der Gruppe E(5,0) tritt ein Atemstillstand auf, der bei einem Tier irreversibel ist.

Die **Aufwachphase** ist gekennzeichnet durch stufenweise Rückkehr des Stellreflexes (Kopfheben, selbstständiges Drehen aus der Rücken in die Seitenlage, dauerhafte Brustlage). Bei etwa der Hälfte der Tiere deutet sich der Beginn der Aufwachphase durch Mümmeln (Kaubewegungen) und kurzes Heben des Kopfes an.

Die **Rekonvaleszenzdauer** ist starken individuellen Schwankungen unterworfen. In den Gruppen E(4,5), E(5,0) und R(5,0) wirken die Tiere nach Abschluß der Aufwachphase erschöpft. Sie verharren in einem tranceähnlichen Zustand, aus dem sie durch Berührung sofort, aber nur für kurze Zeit weckbar sind.

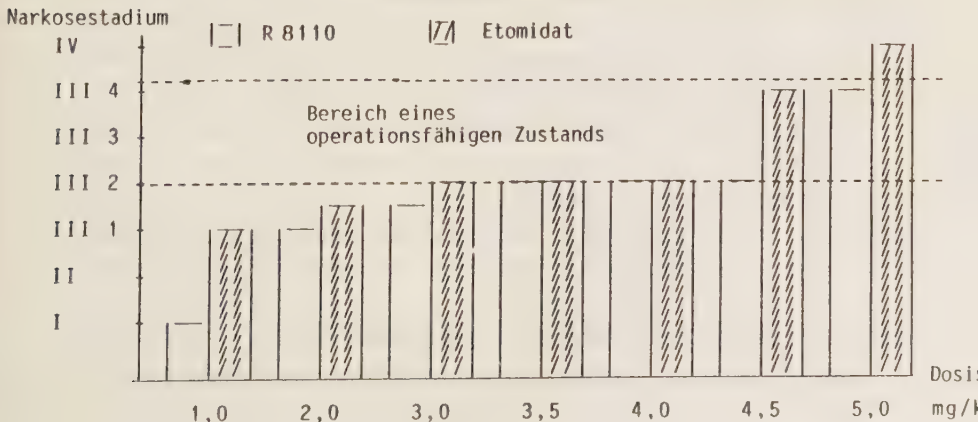
Die maximale Rekonvaleszenzdauer beträgt für R(2,0) 15 min, für R(3,0) 30 min, für R(3,5) 35 min, für R(4,0) 40 min, für R(4,5) 50 min, für R(5,0) 70 min; für E(1,0) 10 min, für E(2,0) 20 min, für E(3,0) 30 min, für E(3,5) und E(4,0) 40 min, für E(4,5) und E(5,0) 60 min.

In der Gruppe E(5,0) tritt bei einem Tier ein reversibler Atemstillstand von einer min Dauer auf. Ein weiteres Tier stirbt unmittelbar nach der Injektion von Etomidat, ein Wiederbelebungsversuch (Thoraxmassage) bleibt erfolglos. Die beiden überlebenden Tiere haben nach Abschluß der Injektion einen starken Exophthalmus. Nach zwei min zeigen beide Tiere starke, während der ganzen Hypnosedauer wiederkehrende Krämpfe und Myoklonien. Der Beginn der Aufwachphase ist durch den Rückgang des Exophthalmus gekennzeichnet. Während der Aufwachphase knirschen die Tiere mit den Zähnen und fallen immer wieder aus der Brust- in die Seitenlage zurück. Während der Rekonvaleszenz wirken die Tiere müde und erschöpft.

Zur Beurteilung der Schlaftiefe wird das Narkoseschema nach Güdel (109) (ohne Berücksichtigung der Analgesie) angewendet. Unter R8110 wird mit 1,0 mg/kg das Stadium I, mit 2,0 mg/kg das Stadium III/1, mit 3,0 mg/kg das Stadium III/1 oder III/2, mit 3,5, 4,0 und 5,0 mg/kg das Stadium III/2 und mit 5,0 mg/kg das Stadium III/4 erreicht.

Unter Etomidat wird mit 1,0 mg/kg das Stadium III/1, mit 2,0 mg/kg das Stadium III/1 oder III/2, mit 3,0, 3,5 und 4,0 mg/kg das Stadium III/2, mit 4,5 mg/kg das Stadium III/4 und mit 5,0 mg/kg das Stadium IV erreicht.

Abb. 3: Interpretation der Schlaftiefe nach Güdel (109) Untersuchungsreihe I



5.1.2. Untersuchungsreihe II:

Kombination von R8110 mit Alfentanil oder Fentanyl (Tab. 3)

Alle Tiere verlieren noch während der i. v. Applikation der Alfentanil-R8110- oder der Fentanyl-R8110-Kombination den Stellreflex. Während der chirurgische Toleranz ist die Reaktion auf alle Hautschmerztests negativ. In allen Gruppen wird eine gute Muskelrelaxation erreicht. Der ZZh ist für die Zeit der chirurgischen Toleranz nicht auslösbar. Bei höheren Dosierungen von R8110 (ab 4,0 mg/kg) können ZZv und CoR verzögert sein. Die Aufwachphase wird durch Heben des Kopfes, Mümmeln und geringfügigen Anstieg der Atemfrequenz eingeleitet.

Die Gruppen A(30)R(3,0) und F(10)R(3,0) werden einzeln besprochen, da sie keine genügend lange und sichere chirurgische Toleranz aufweisen und somit mit den anderen Gruppen nicht vergleichbar sind. Auch die Gruppen mit höherem Opiatanteil (A(45)R(4,0) und F(15)R(4,0)) werden wegen ihrer, von den anderen Gruppen verschiedenen Wirkung auf die Spontanatmung gesondert besprochen.

5.1.2.1. Kombination mit Alfentanil

Gruppe A(30)R(3,0):

Etwa 30 s nach Abschluß der Injektion reagieren alle Tiere mit unterschiedlich starken Exzitationen.

Die ein bis fünf min andauernde chirurgische Toleranz ist vom Auftreten von Nystagmen und dem Ausfall des ZZh begleitet.

Die Gesamtschlafdauer beträgt drei bis sechs min.

Die Rekonvaleszenz ist bei allen Tieren nach 35 min erreicht.

Die Atmung ist regelmäßig und ruhig, die Atemfrequenz ist zu jedem Zeitpunkt physiologisch.

Nach Güdel (109) wird das Narkosestadium III/1 überschritten, III/2 aber noch nicht erreicht.

Gruppe A(30)R(3,5), A(30)R(4,0) und A(30)R(4,5):

In A(30)R(4,0) und A(30)R(4,5) kommt es bei einzelnen Tieren zu einer initialen, einminütigen Apnoe.

Die durchschnittliche initiale Atemfrequenz beträgt 26,4/min für A(30)R(3,5), 25,4/min für A(30)R(4,0) und 20,7/min für A(30)R(4,5). Die Atemzüge sind ruhig und regelmäßig. Nach Abschluß der Injektion sind in allen Gruppen unterschiedlich starke Exzitationen zu verzeichnen. Die stärksten und häufigsten Exzitationen treten in A(30)R(3,5) bei sieben von acht Tieren auf, die leichtesten in A(30)R(4,5), bei drei von acht Tieren.

Die chirurgische Toleranzphase dauert im Durchschnitt 3,3 min für A(30)R(3,5), 6,8 min für A(30)R(4,0) und 6,3 min für A(30)R(4,5). Sie ist in allen Gruppen von einem Ausfall des ZZh und einer Rotation des Bulbus nach ventral begleitet. ZZv und CoR bleiben in A(30)R(3,5) voll erhalten. Bei zwei Tieren der Gruppe A(30)R(4,0) fällt der ZZv für eine oder zwei min, der CoR für je eine min aus. In A(30)R(4,5) fällt der ZZv bei drei Tieren für eine bis drei min, der CoR bei einem Tier für zwei min aus.

Die durchschnittliche Gesamtschlafdauer beträgt 5,7 min für A(30)R(3,5), 10,1 min für A(30)R(4,0) und 8,4 min für A(30)R(4,5).

Die maximale Rekonvaleszenzdauer beträgt 50 min für A(30)R(3,5) und A(30)R(4,0), 55 min für A(30)R(4,5). In den Gruppen A(30)R(4,0) und A(30)R(4,5) sind die Tiere während der Rekonvaleszenz müde und erschöpft.

In A(30)R(3,5) wird das Narkosestadium III/2, in A(30)R(4,0) das Stadium III/3 und in A(30)R(4,5) das Stadium III/4 erreicht.

Gruppe A(45)R(4,0):

Alle Tiere zeigen initial eine bis zu einer min anhaltende Apnoe, bei zwei der drei Tiere treten leichte, initiale Exzitationen auf.

Während der chirurgischen Toleranz, die fünf bis sieben min andauert, sind der Hautschmerztest und der ZZh negativ. Bei zwei Tieren ist der ZZv und bei einem Tier der CoR je zwei min lang nicht auslösbar.

Die Gesamtschlafdauer beträgt 8 - 12 min, die maximale Rekonvaleszenzdauer 80 min. Während der Rekonvaleszenz sind die Tiere erschöpft. Nach Güdel (109) wird das Narkosestadium III/4 erreicht.

5.1.2.2. Kombination mit Fentanyl

Gruppe F(10)R(3,0):

Nach Abschluß der Injektion zeigen zwei Tiere leichte, ein Tier starke Exzitationen.

Eine chirurgische Toleranz ist für ein bis vier Minuten vorhanden. Der ZZh ist bei zwei Tieren für ein bis zwei Minuten verzögert, ZZv und CoR bleiben voll erhalten.

Die Gesamtschlafdauer beträgt drei bis fünf min.

Die Atemzüge sind ruhig, tief und regelmäßig, die Atemfrequenz ist zu jeder Zeit physiologisch.

Die Tiere werden schnell wach und drehen sich während der Aufwachphase aus der Seiten- sofort in eine stabile Bauchlage.

Die Rekonvaleszenz ist bei allen Tieren nach 40 min erreicht.

Die während der ganzen Anästhesiedauer auftretenden Nystagmen sind weniger frequent als in A(30)R(3,0).

Es wird das Narkosestadium III/2 knapp erreicht.

Gruppe F(10)R(3,5), F(10)R(4,0) und F(10)R(4,5):

Im Anschluß an die Injektion sind in allen Gruppen bei einzelnen Tieren initiale Exzitationen zu verzeichnen. Während in F(10)R(3,5) nur leichte Exzitationen (bei drei von acht Tieren) auftreten, kommt es in F(10)R(4,0) zu mittleren und schweren (bei zwei von drei Tieren) und in F(10)R(4,5) zu leichten und schweren (bei zwei von drei Tieren) Exzitationen.

Eine initiale Apnoe tritt in F(10)R(3,5) bei einem Tier (30 s) und in F(10)R(4,5) bei zwei Tieren (1 min) auf. Die Atemfrequenz während der Initialphase beträgt für F(10)R(3,5) im Durchschnitt 20,0/min, für F(10)R(4,0) bei allen Tieren 30/min und für F(10)R(4,5) 0 - 30/min. Während der chirurgische Toleranz bleibt die Atemfrequenz in F(10)R(4,5) erniedrigt (5 - 38/min). In beiden anderen Gruppen bewegt sie sich wieder im physiologischen Bereich (43).

Die chirurgische Toleranz beträgt in F(10)R(3,5) durchschnittlich 6,4 min, in F(10)R(4,0) fünf bis acht und in F(10)R(4,5) neun bis elf min. Der ZZh ist während der chirurgischen Toleranz nicht auslösbar. Der CoR ist bei zwei Tieren der Gruppe F(10)R(3,5) für eine und zwei min und bei einem Tier der

Gruppe F(10)R(4,5) für drei min verzögert. Der ZZv ist bei einem Tier aus F(10)R(4,5) erst nach acht min auslösbar. Die Aufwachphase ist bei den Tieren der Gruppe F(10)R(3,5) durch plötzliches Drehen aus der Seiten- in die Bauchlage gekennzeichnet. Bei den Tieren der anderen Gruppen kehrt der Stellreflex stufenweise zurück (Kopfheben, Brust-, Bauchlage). Die Gesamtschlafdauer beträgt für F(10)R(3,5) durchschnittlich 8,0 min, für F(10)R(4,0) acht bis zwölf min und für F(10)R(4,5) 13 - 14 min.

Nach 50 min für F(10)R(3,5), 65 min für F(10)R(4,0) und 70 min für F(10)R(4,5) ist bei allen Tieren die Rekonvaleszenzphase beendet.

Mit F(10)R(3,5) wird das Narkosestadium III/2 oder III/3, mit F(10)R(4,0) das Stadium III/3 oder III/4 und mit F(10)R(4,5) das Stadium III/4 erreicht.

Gruppe F(15)R(4,0):

Auf die Injektion von 15 µg/kg Fentanyl und 4,0 mg/kg R8110 reagiert ein Tier mit irreversiblen Atemstillstand. Ein weiteres Tier zeigt eine einminütige Apnoe. Das dritte Tier hat eine initiale Atemfrequenz von 88/min, die Atemzüge sind dabei flach und frequent, während sie beim anderen Tier ruhig und tief sind.

ZZv und CoR fallen bei einem Tier für neun, bzw. drei min aus. Der ZZh fällt bei beiden Tieren für 10 min aus.

Die chirurgische Toleranz beträgt sechs und fünfzehn min, die Gesamtschlafdauer 13 und 16 min, die Rekonvaleszenzzeit 120 min. Es wird bereits das Narkosestadium IV erreicht.

Abb. 4: Interpretation der Narkosetiefe nach Güdel (109) Untersuchungsreihe II

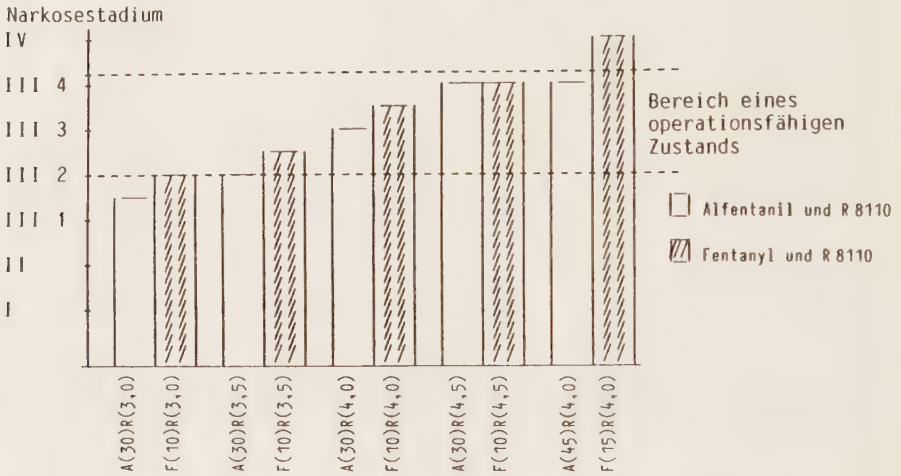
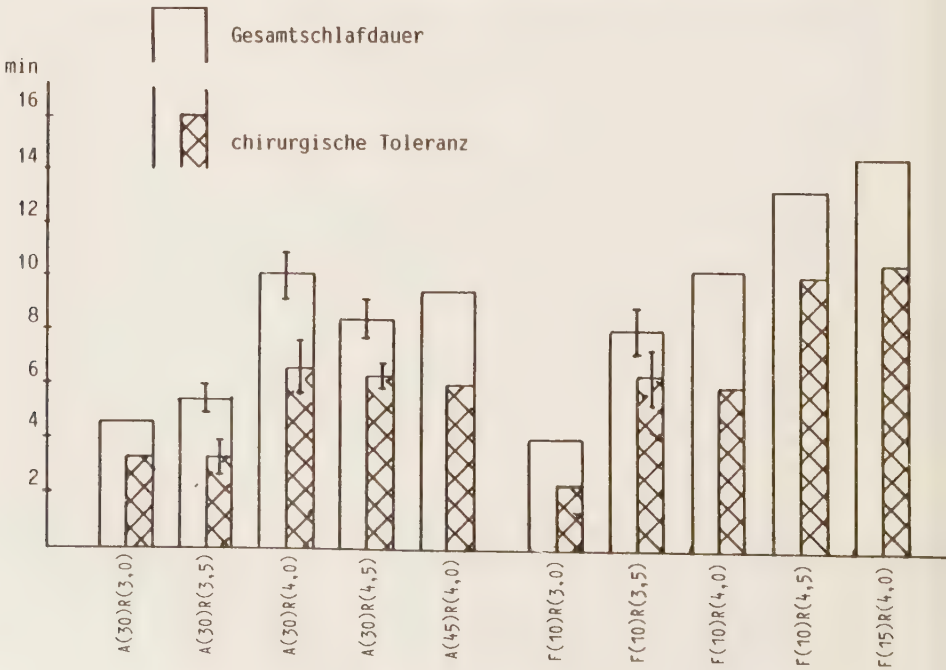


Abb. 5: Darstellung von Mittelwert und Standardfehler (bei n=8) der Gesamtschlafdauer und der chirurgischen Toleranz, Untersuchungsreihe II



Legende zu Tab. 2 und 3: $\bar{x}$: Mittelwert, Sp: Spannweite, angegeben sind der höchste und der niedrigste Wert, SD: Standardabweichung, SE: Absolutbetrag des Standardfehlers, ZZv/ZZh: Zwischenzehenreflex vorne/hinten, CoR: Cornealreflex, Kh: Kopf heben, Mü: Mümmeln

Tab. 2: Ergebnisse Untersuchungsreihe I

Gruppe	R(1,0)	E(1,0)	R(2,0)	E(2,0)	R(3,0)	E(3,0)	R(3,5)	E(3,5)	R(4,0)	E(4,0)	R(4,5)	E(4,5)	R(5,0)	E(5,0)
n	3	3	3	3	3	3	7	7	7	7	7	7	3	3
Atemstillstand <1 min 1 min														1
Initialphase	Exzita- tionen (Anzahl)	leicht mittel stark					4 2	1	5 1 1	2 2 1	3	2 2	1	
	Atemfrequenz (1/min)		58/72/100	50/64/70	40/52/96	35/40/59	48,3 36 - 60 3,45	55,7 40 - 84 5,70	43,7 28 - 60 4,91	55,4 48 - 68 2,78	36,6 28 - 48 2,71	43,1 38 - 52 1,94	28/32/52	0/48
Reflexausfall	ZZv Anzahl Dauer (min)												1 1	2 1/4
	ZZh Anzahl Dauer (min)			2 1/2	1 3	2 2/3	6 2,8 2 - 5 0,48	4 2,8 1/2/3/5	7 3,7 3 - 5 0,29	6 3,2 2 - 5 0,40	7 3,6 2 - 5 0,39	7 4,0 3 - 5 0,31	3 4/4/5	2 4/10
	CoR Anzahl Dauer (min)							1 1		4 2/2/3/3	1 2	7 2,0 1 - 3 0,38		
Verminderte Hautsensibilität	Atemfrequenz (1/min)				-/-/58	48/55/62	52,6 36 - 76 6,01	60,6 40 - 80 5,48	50,3 38 - 64 4,77	59,9 48 - 68 4,44	36,0 28 - 44 2,14	53,1 40 - 72 3,97	34/36/76	48/61
	Dauer (min)				0/0/2	3/3/4	2,1 1,46 0,55	2,3 1,38 0,52	3,3 2,16 0,87	4,4 1,13 0,43	3,4 1,35 0,51	3,9 0,69 0,26	3/4/5	6/9
Aufwachphase	Atemfrequenz (1/min)				58/60/92	58/60/65	67,6 38 - 100 12,89	65,1 36 - 76 5,77	62,3 46 - 80 5,52	61,4 52 - 84 4,34	47,7 32 - 58 4,05	57,7 44 - 76 3,89	40/44/110	52/61
	Dauer (min)				3/3/4	2/2/4	4,8 1,91 0,72	6,8 1,07 0,41	5,6 3,09 1,17	6,1 0,69 0,26	6,1 2,03 0,77	9,0 2,05 0,77	8/9/11	7/8
Gesamtschlafdauer (min)	x Laufvermögen SD für 1 min SE eingeschränkt	3/3/3	3/3/3	3/4/4	4/4/5	5/6/7	6,9 1,48 0,56	9,1 1,59 0,60	8,9 1,68 0,63	10,6 0,98 0,37	9,4 2,37 0,90	12,8 2,27 0,86	12/12/16	14/16
Maximale Rekonvales- zenzdauer (min)				20	30	30	35	40	40	40	50	60	70	60
Sonstiges zum Zeit- punkt t (min)					2x Kh (3)	2x Kh (3)	1x Mü (4)	2x Mü (6) 3x Kh (7)	2x Mü (5) 2x Kh (6) 3x Mü (7) 3x Kh (8)	1x Mü (6) 4x Kh (7) 1x Mü (8) 1x Kh (9) 1x schlecht relaxiert	1x Mü (4) 1x Mü (9) 1x starrer Blick	1x Mü (8) 3x Kh (9)	1x Mü (7) 1x Kh (8)	1x Kh (9) 1 Tier nach Injektion verendet

Tab. 3: Ergebnisse Untersuchungsreihe II

Gruppe		A(30)R(3,0)	A(30)R(3,5)	A(30)R(4,0)	A(30)R(4,5)	A(45)R(4,0)	F(10)R(3,0)	F(10)R(3,5)	F(10)R(4,0)	F(10)R(4,5)	F(15)R(4,0)
n		3	8	8	8	3	3	8	3	3	3
Atemstillstand <1 min				1		1		1			
1 min				2	2	2				2	1
Initialphase	Exzita- tionen	leicht	3	3	2	1	2	3		1	1
		mittel		2	1	1			1		
		stark	1	4	1		1		1	1	
	Atemfrequenz (1/min)	$\bar{x}$ Sp SE	26,4 5 - 60 8,06	25,4 0 - 48 7,98	20,7 0 - 42 6,94	0/0/0	40/40/40	20,0 2 - 32 4,11	30/30/30	0/0/30	0/88
Reflexausfall	ZZv	Anzahl Dauer (min)		2 1/2	3 1/2/2	2 2/2				1 8	1 9
		$\bar{x}$ Sp SE									
	ZZh	Anzahl Dauer (min)	3 3,3 1 - 5 0,57	8 4,4 1 - 7 0,91	8 4,8 4 - 6 0,31	3 3/4/5	2 1/2	8 6,6 3 - 12 1,08	3 3/5/9	3 6/6/10	2 10/10
		$\bar{x}$ Sp SE									
Reflexausfall	CoR	Anzahl Dauer (min)			2 1/1	1 2		2 1/2		1 3	1 3
		$\bar{x}$ Sp SE									
Chirurgische Toleranz	Atemfrequenz (1/min)	$\bar{x}$ Sp SE	43,0 16 - 80 7,07	44,9 28 - 60 3,99	41,9 20 - 76 6,99	20/20/40	44/44/44	35,0 14 - 60 5,69	30/32/38	5/8/38	20/130
	Dauer (min)	$\bar{x}$ SD SE	3,3 1,49 0,53	6,8 2,49 0,88	6,3 2,05 0,73	5/6/7	1/2/4	6,4 2,50 0,89	5/5/8	9/10/11	6/15
		$\bar{x}$ SD SE									
	Atemfrequenz (1/min)	$\bar{x}$ Sp SE	53,3 36 - 64 4,18	72,6 44 - 118 12,08	56,8 28 - 88 8,04	36/54/60	42/52/60	61,0 36 - 106 10,08	42/72/80	26/30/40	62/160
Aufwachphase	Dauer (min)	$\bar{x}$ SD SE	2,4 1,05 0,37	3,4 3,20 1,13	2,1 0,83 0,30	3/3/5	1/1/2	1,6 1,19 0,42	3/4/6	2/4/4	1/7
		$\bar{x}$ SD SE									
	Gesamtschlafdauer (min)	$\bar{x}$ SD SE	5,7 1,75 0,62	10,1 2,85 1,01	8,4 1,60 0,56	8/9/12	3/4/5	8,0 2,98 1,05	8/11/12	13/13/14	13/16
		$\bar{x}$ SD SE									
Maximale Rekonva- leszenzdauer (min)		35	50	50	55	80	40	50	65	70	120
Sonstiges zum Zeit- punkt t (min)		1x Kh (3) 1x Kh (4)		2x Kh (4) 3x Kh (8) 2x Erschöp- fung	2x Kh (6) 1x Kh (8) 1x Erschöp- fung	1x Kh (6) 1x Kh (10)		1x Kh (3) 3x Kh (5)	1x MU (4)	1x Kh (10)	1 Tier nach Injektion verendet

5.2. Untersuchungsreihe III:

Untersuchung von Kreislauf-, Atmungs- und Blutparametern (Tab. 4 und 5, Abb. 6 und 7)

5.2.1. Gruppe F(10)R(3,5):

Die Tiere schlafen durchschnittlich $11,17 \pm 1,07$ min, zeigen dabei eine chirurgische Toleranz von $6,89 \pm 0,61$ min und benötigen für die Aufwachphase $4,28 \pm 0,75$ min.

Drei Tiere haben leichte, ein Tier mittlere und ein Tier schwere initiale Exzitationserscheinungen. Ein 30 s andauernder initialer Atemstillstand tritt bei zwei Tieren auf.

Die Herzfrequenz (HF, 1/min) sinkt initial von $229 \pm 13,86$ auf $201,56 \pm 25,05$ und steigt bis zur 25. min auf $230,67 \pm 11,49$ an. Die Vorwerte und die postnarkotischen Werte sind signifikant geringer, als in den drei anderen Gruppen.

Der systolische Aortendruck ($P_{a \text{ syst.}}$, mm Hg) sinkt initial von $144,44 \pm 7,52$ auf $132,78 \pm 9,13$ um nach 9 min kontinuierlich auf $147,22 \pm 8,17$ in der 25. min anzusteigen. Die postanästhetischen Werte sind gegenüber R(3,5) signifikant erhöht.

Der mittlere Aortendruck ($P_{a \text{ mean}}$, mm Hg) fällt initial signifikant von $113,33 \pm 5,71$ auf $92,22 \pm 5,47$. Er bleibt bis zur 9. min signifikant verringert und ist nach 45 min mit $111,11 \pm 3,61$ im Vergleich zum Initialwert wieder signifikant erhöht. Nach 45 min sind alle Werte signifikant höher als in R(3,5).

Der diastolische Aortendruck ($P_{a \text{ diast}}$, mm Hg) sinkt ebenfalls initial signifikant von $97,78 \pm 4,78$ auf $80,00 \pm 4,64$, bleibt ebenfalls bis zur 9. min signifikant erniedrigt und steigt bis zur 45. min wieder signifikant auf $96,67 \pm 3,54$. Nach 65 min ist der $P_{a \text{ diast}}$ gegenüber A(30)R(3,5) und R(3,5) signifikant erhöht.

Die Atemfrequenz (AF, 1/min) sinkt initial signifikant von $101,67 \pm 9,75$ auf $30,67 \pm 5,55$ und bleibt 6 min lang signifikant verringert. Nach 9 min ist mit $58,22 \pm 5,30$ ein signifikanter Anstieg der AF zu verzeichnen. Die Vorwerte sind signifikant niedriger als in den anderen Gruppen, die postnarkotischen Werte sind nach 25 min signifikant geringer als in A(30)R(3,5)

und R(3,5), nach 65 min als in A(30)R(4,0). Der Initialwert ist signifikant niedriger als in R(3,5).

Der arterielle pH-Wert (pH_a , $-\log \text{H}^+$) sinkt initial signifikant von $7,386 \pm 0,015$ auf $7,298 \pm 0,020$ und bleibt bis zur 6. min signifikant erniedrigt. Der pH_a steigt im Anschluß an die Initialphase kontinuierlich an, und ist ab der 35. min mit $7,396 \pm 0,018$ signifikant zum Initialwert erhöht.

Der venöse pH-Wert (pH_v , $-\log \text{H}^+$) sinkt bis zur 3. min von $7,320 \pm 0,028$ (Vorwert) auf seinen niedrigsten Wert von $7,271 \pm 0,021$ um dann wieder anzusteigen. Mit $7,353 \pm 0,017$ ist der 65-min-Wert signifikant gegenüber dem Initial- und dem 3-min-Wert erhöht. Der Initialwert des pH_v ist signifikant geringer als in A(30)R(4,0), 25- und 35-min-Wert sind signifikant geringer als in A(30)R(3,5).

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2 , mm Hg) fällt initial signifikant von $90,44 \pm 2,50$ auf $53,89 \pm 3,76$, bleibt 3 min mit $66,89 \pm 1,99$ signifikant erniedrigt und ist nach kontinuierlichem Anstieg ab der 15. min mit $90,56 \pm 2,79$ signifikant gegenüber dem Initialwert erhöht. Der Initialwert ist signifikant höher als in Gruppe A(30)R(4,0).

Der venöse Sauerstoffpartialdruck (P_vO_2 , mm Hg) fällt ebenfalls initial signifikant von $48,67 \pm 1,36$ auf $36,67 \pm 2,17$, bleibt mit $41,00 \pm 2,15$ drei min lang signifikant vermindert und ist in der 15. min mit $49,89 \pm 1,78$ wieder signifikant zum Initialwert erhöht. Der Initialwert ist signifikant höher als in A(30)R(4,0), der 15-min-Wert signifikant höher als in A(30)R(3,5).

Der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2 , mm Hg) steigt bis zur 6. min von $26,39 \pm 1,74$ (Vorwert) auf $31,43 \pm 1,92$ um anschließend wieder zu sinken. Mit $24,44 \pm 1,32$ erreicht der P_aCO_2 nach 35 min seinen geringsten, gegenüber dem Initialwert signifikant verminderten Wert. Während der Initialphase sind die Werte gegenüber allen anderen Gruppen signifikant erhöht. Die postanästhetischen Werte sind nur noch gegenüber A(30)R(3,5) erhöht.

Der venöse Kohlendioxidpartialdruck (P_vCO_2 , mm Hg) ist während der Initialphase und nach 3 min signifikant erhöht. Er steigt

von $29,17 \pm 1,50$ (Vorwert) auf $35,18 \pm 2,24$ (3 min) und sinkt anschließend wieder. Wie bei den arteriellen Werten, ist der Initialwert signifikant höher als in den anderen Gruppen, die postanästhetischen Werte nur gegenüber A(30)R(3,5).

Der arterielle Oxyhämoglobingehalt (Hb_{aO_2} , %) sinkt initial von $94,02 \pm 1,14$ auf $75,04 \pm 6,05$, steigt anschließend wieder an, und ist nach 25 min mit $94,80 \pm 0,94$ signifikant zum Initialwert erhöht. Der Hb_{aO_2} ist nach 45 min gegenüber R(3,5) signifikant vermindert.

Der venöse Oxyhämoglobingehalt (Hb_{vO_2} , %) fällt initial signifikant von $73,41 \pm 1,82$ auf $50,70 \pm 5,13$, bleibt 3 min signifikant verringer und ist nach 15 min mit $71,52 \pm 2,29$ signifikant gegenüber dem Initialwert erhöht. Im Vergleich zu A(30)R(4,0) sind die Initialwerte signifikant höher.

Der Hämoglobingehalt ($\text{Hb}_{\text{a/v}}$, g/l) erfährt keine signifikanten Veränderungen. Er bewegt sich im Bereich zwischen $10,50 \pm 0,43$ bis $9,36 \pm 0,29$ (arteriell) und $10,19 \pm 0,32$ bis $9,71 \pm 0,23$ (venös). Der Hb_{a} hat signifikant höhere Initialwerte als in A(30)R(4,0) und A(30)R(3,5), sowie signifikant höhere postanästhetische Werte als R(3,5). Der Hb_{v} ist zu allen Meßzeitpunkten höher als in R(3,5).

Die arteriovenöse Sauerstoffgehaltssdifferenz (AVDO_2 , ml O_2 /100 ml Blut) fällt initial von $3,39 \pm 0,52$ auf $3,15 \pm 0,58$, erreicht in der 3. min mit $4,55 \pm 0,52$ ihren höchsten, und in der 25. min mit $2,71 \pm 0,59$ ihren niedrigsten Wert.

Das aktuelle Bikarbonat, arteriell ($\text{HCO}_3^-_{\text{a}}$, mmol/l) steigt von $15,84 \pm 0,84$ (Vorwert) auf $16,20 \pm 0,51$ (25 min) und fällt anschließend wieder. Der Initialwert ist gegenüber A(30)R(3,5) und R(3,5), der 45-min-Wert gegenüber A(30)R(3,5) erhöht.

Die venösen Bicarbonatwerte ($\text{HCO}_3^-_{\text{v}}$, mmol/l) bewegen sich unauffällig zwischen $16,11 \pm 0,53$ und $16,87 \pm 0,87$. Der Initialwert ist gegenüber A(30)R(3,5) und R(3,5), der 15- und 25-min-Wert gegenüber A(30)R(3,5) signifikant erhöht.

Der arterielle Base Excess (BE_{a} , mmol/l) sinkt von $-7,13 \pm 0,66$

bis zur 3. min auf $-9,56 \pm 0,88$ und steigt anschließend wieder auf $-6,96 \pm 0,56$ (65 min). Er ist dann signifikant höher als in A(30)R(3,5).

Der venöse Base Excess (BE_v , mmol/l) sinkt von $-7,09 \pm 0,47$ auf $-9,03 \pm 0,84$ (3 min) und steigt anschließend wieder auf $-6,77 \pm 0,67$ (65 min). Gegenüber R(3,5) ist der Initialwert signifikant höher.

5.2.2. Gruppe A(30)R(4,0):

Die Tiere schlafen durchschnittlich $12,00 \pm 1,07$ min, zeigen dabei eine chirurgische Toleranz von $5,72 \pm 0,64$ min und benötigen $6,28 \pm 1,08$ min für die Aufwachphase. Sechs Tiere haben leichte, zwei Tiere mittlere Exzitationen.

Ein Atemstillstand tritt bei fünf Tieren für 30 s, bei einem Tier für eine min, bei einem für drei min auf.

Die HF (1/min) sinkt von $295,56 \pm 11,04$ (Vorwert) auf $208,22 \pm 16,26$ (3 min), steigt anschließend wieder und ist nach 25 min mit $300,44 \pm 14,10$ gegenüber dem 3-min-Wert signifikant erhöht. Gegenüber F(10)R(3,5) sind Vorwert und postanästhetische Werte (ab 25 min), gegenüber R(3,5) der 35- und 45-min-Wert signifikant erhöht.

Der $P_{a\text{ syst}}$ (mm Hg) fällt initial von $143,33 \pm 2,20$ auf $126,11 \pm 3,31$, steigt anschließend wieder an, ohne wieder den Ausgangswert zu erreichen. Der Vor-, der 35-min- und der 45-min-Wert sind im Vergleich zu R(3,5) signifikant erhöht.

Der $P_{a\text{ mean}}$ (mm Hg) fällt initial signifikant von $112,00 \pm 1,78$ auf $90,56 \pm 1,94$, bleibt 15 min lang signifikant verringert und ist nach 35 min mit $105,00 \pm 2,50$ wieder signifikant zum Initialwert angestiegen. Der Ausgangswert wird nicht wieder erreicht. Im Vergleich zu R(3,5) ist der 65-min-Wert signifikant höher.

Der $P_{a\text{ diast}}$ (mm Hg) sinkt initial signifikant von $99,44 \pm 1,94$ auf $78,89 \pm 3,71$, bleibt neun min lang signifikant verringert und zeigt nach 35 und 65 min ($95,36 \pm 1,48$) wieder signifikant

höhere Werte. Der Ausgangswert wird nicht wieder erreicht. Gegenüber A(30)R(3,5) und R(3,5) ist der 65-min-Wert signifikant erhöht.

Die AF (1/min) sinkt initial von $130,33 \pm 8,50$ signifikant auf $26,44 \pm 7,57$, bleibt 6 min lang signifikant vermindert und ist nach 15 min mit $81,56 \pm 11,46$ signifikant gegen den Initialwert erhöht. Der Vor- und der 65-min-Wert sind signifikant höher, als in F(10)R(3,5).

Der pH_a ($-\log H^+$) sinkt von $7,373 \pm 0,019$ (Vorwert) auf $7,308 \pm 0,026$ (3 min). Nach 35 min ($7,421 \pm 0,021$) sind alle Werte gegenüber dem Initial-, 3-min- und dem 6-min-Wert erhöht. Der pH_v ($-\log H^+$) sinkt von $7,356 \pm 0,013$ (Vorwert) auf $7,304 \pm 0,021$ (3 min) bleibt 9 min signifikant verringert und steigt anschließend bis auf $7,373 \pm 0,021$ nach 45 min an. Der 45- und der 65-min-Wert sind gegenüber den 3-, 6- und 9-min-Werten signifikant erhöht. In Vergleich zu F(10)R(3,5) und A(30)R(3,5) ist der Initialwert signifikant höher.

Der P_{aO_2} (mm Hg) sinkt initial signifikant von $86,11 \pm 2,12$ auf $38,22 \pm 4,47$, steigt wieder und ist nach 15 min mit $82,89 \pm 2,92$ gegenüber dem Initialwert wieder signifikant erhöht. Im Vergleich zu F(10)R(3,5) und R(3,5) ist der Initialwert signifikant niedriger.

Der P_{vO_2} sinkt initial signifikant von $44,11 \pm 1,84$ auf $25,00 \pm 1,73$ und ist bereits nach 3 min mit $34,11 \pm 2,37$ signifikant gegenüber dem Initialwert abgestiegen. Der Initialwert ist signifikant geringer als in den anderen Gruppen, der 45-min-Wert ist signifikant geringer, als in A(30)R(3,5) und R(3,5).

Der P_aCO_2 (mm Hg) steigt von $26,69 \pm 1,86$ (Vorwert) auf $31,91 \pm 2,38$ (3 min), fällt anschließend wieder ab und ist mit $23,11 \pm 1,33$ nach 3 min wieder signifikant gegenüber dem 3-min-Wert vermindert. Der Initialwert ist signifikant niedriger, als in F(10)R(3,5), der 45-min-Wert signifikant größer, als in A(30)R(3,5), der 65-min-Wert signifikant geringer, als in R(3,5). Der P_vCO_2 fällt initial von $29,29 \pm 1,60$ auf $28,21 \pm 1,18$ und ist nach 15 min mit $33,83 \pm 1,23$ signifikant gegenüber dem Initialwert signifikant erhöht. Der 25-min-Wert ist gegenüber dem 15-min-Wert wieder signifikant verringert.

Gegenüber F(10)R(3,5) ist der Initial- und der 25-min-Wert signifikant erniedrigt, gegenüber A(30)R(3,5) sind die postanästhetischen Werte (ab 15 min) signifikant erhöht.

Der Hb_aO_2 (%) fällt initial signifikant von $96,01 \pm 0,81$ auf $56,64 \pm 8,00$, steigt anschließend wieder und ist mit $94,89 \pm 0,88$ nach 15 min gegenüber dem Initialwert wieder signifikant erhöht. Im Vergleich zu R(3,5) ist der Initialwert signifikant niedriger.

Der Hb_vO_2 (%) sinkt initial signifikant von $71,86 \pm 2,71$ auf $33,83 \pm 5,03$ und ist nach 9 min mit $70,74 \pm 2,19$ wieder signifikant gegenüber dem Initialwert erhöht. Der Initialwert ist signifikant niedriger, als in allen anderen Gruppen, der 45-min-Wert ist signifikant niedriger, als in R(3,5).

Der Hb (g/l) fällt initial von $10,07 \pm 0,85$ auf $8,86 \pm 0,34$ (arteriell) und von $10,03 \pm 0,37$ auf $8,67 \pm 0,48$ (venös). Anschließend erreicht der Hb Werte zwischen $8,54 \pm 0,55$ und $9,26 \pm 0,27$, der Hb_v zwischen $8,88 \pm 0,40$ und $9,48 \pm 0,26$. Der Hb_a ist gegenüber F(10)R(3,5) zu allen Zeiten (mit Ausnahme des 35- und 65-min-Wertes) signifikant erniedrigt. Gegenüber A(30)R(3,5) sind der Initial- und der 45-min-Wert erhöht.

Die AVDO_2 (ml O_2 /100 ml Blut) fällt initial von $3,31 \pm 0,64$ auf $2,71 \pm 0,72$ und steigt nach 3 min auf $3,68 \pm 0,60$. Der 45-min-Wert ist gegenüber A(30)R(3,5) signifikant höher.

Das $\text{HCO}_3^-_a$ (mmol/l) fällt initial von $16,26 \pm 1,52$ auf $14,30 \pm 0,85$ und steigt nach 3 min bereits wieder auf $16,00 \pm 0,92$.

Das $\text{HCO}_3^-_v$ (mmol/l) sinkt von $16,91 \pm 1,27$ (Vorwert) signifikant auf $13,92 \pm 0,72$ (3 min), steigt anschließend wieder und ist nach 15 min mit $17,70 \pm 1,00$ signifikant gegenüber dem 3-min-Wert erhöht. Postanästhetisch sind der 15- und der 45-min-Wert signifikant höher, als in R(3,5).

Der BE_a (mmol/l) fällt initial von $-7,66 \pm 0,86$ auf $-9,82 \pm 1,03$, steigt anschließend wieder und ist mit $-6,96 \pm 0,51$ nach 45 min gegenüber dem Initialwert wieder signifikant erhöht. Der 45-min-Wert ist signifikant höher, als in A(30)R(3,5).

Der BE_v (mmol/l) sinkt von $-7,90 \pm 0,63$ (Vorwert) auf $-10,00 \pm 0,94$ (3 min), steigt anschließend wieder und ist nach 35 min mit $-6,60 \pm 1,00$ wieder signifikant gegenüber dem 3-min-Wert erhöht.

5.2.3. Gruppe A(30)R(3,5) :

Die Tiere zeigen bei einer Gesamtschlafdauer von $5,69 \pm 0,81$ min eine chirurgische Toleranz von $3,00 \pm 0,05$ min und benötigen $2,96 \pm 0,74$ min für die Aufwachphase.

Ein Tier zeigt leichte, je zwei Tiere zeigen mittlere bzw. schwere Exzitationen.

Zwei Tiere haben einen 30s andauernden Atemstillstand.

Die HF (1/min) sinkt während der Anästhesie und postanästhetisch kontinuierlich von $315,50 \pm 21,53$ (Vorwert) auf $197,00 \pm 14,26$ (15 min) und ist nach 45 min mit $338,50 \pm 19,65$ gegenüber dem 3-, 6- und dem 15-min-Wert erhöht. Der Vor- und der 35-min-Wert sind signifikant höher, als in F(10)R(3,5), der 65-min-Wert ist signifikant höher, als in A(30)R(4,0), der 15-min-Wert ist signifikant niedriger, als in R(3,5).

Der $P_{a\text{ syst}}$ (mm Hg) sinkt initial von $138,75 \pm 2,06$ auf $128,13 \pm 3,53$ und beträgt nach 9 min bereits wieder $138,13 \pm 8,01$.

Der $P_{a\text{ mean}}$ (mm Hg) sinkt initial signifikant von $110,36 \pm 2,40$ auf $94,38 \pm 3,20$ und bleibt 6 min lang signifikant verringert. Nach 45 min wird mit $104 \pm 2,58$ der höchste postanästhetische Wert erzielt.

Der $P_{a\text{ diast}}$ (mm Hg) sinkt initial von $96,25 \pm 1,83$ signifikant auf $76,25 \pm 2,80$, bleibt 3 min signifikant verringert und erreicht nach 25 min mit $90,00 \pm 3,78$ seinen höchsten postanästhetischen, gegenüber dem Initialwert signifikant erhöhten Wert. Der 45-min-Wert ist signifikant kleiner, als in F(10)R(3,5), der 65-min-Wert signifikant kleiner, als in F(10)R(3,5) und in A(30)R(4,0).

Die AF (1/min) sinkt initial von $136,63 \pm 8,90$ signifikant auf $20,75 \pm 5,89$, bleibt 6 min lang signifikant verringert und erreicht mit $89,88 \pm 7,71$ nach 25 min wieder einen signifikanten Anstieg gegenüber dem Initialwert. Der Vorwert und die postanästhetischen Werte (ab 25 min) sind signifikant geringer, als in $F(10)R(3,5)$, der Initialwert ist signifikant geringer, als in $R(3,5)$.

Der pH_a ($-\log H^+$) sinkt von $7,398 \pm 0,008$ (Vorwert) auf $7,331 \pm 0,010$, steigt anschließend wieder und erreicht mit $7,432 \pm 0,013$ nach 45 min seinen höchsten postanästhetischen Wert. Nach 35 min sind alle Werte gegenüber den Initial-, 3- und 6-min-Werten signifikant erhöht.

Der pH_v ($-\log H^+$) sinkt initial von $7,359 \pm 0,014$ auf $7,318 \pm 0,012$, steigt anschließend wieder und erreicht mit $7,401 \pm 0,013$ (65 min) seinen höchsten postanästhetischen Wert. Gegenüber dem Initialwert sind der 45- und der 65-min-Wert signifikant erhöht. Postanästhetisch sind der 25- und der 35-min-Wert signifikant höher, als in $F(10)R(3,5)$, der 65-min-Wert signifikant höher, als in $R(3,5)$.

Der P_aO_2 (mm Hg) sinkt initial signifikant von $86,75 \pm 1,72$ auf $46,50 \pm 3,16$ und steigt anschließend kontinuierlich an. Nach 15 min ($89,38 \pm 2,24$) sind alle Werte gegenüber dem Initialwert wieder signifikant erhöht. Der Initialwert ist signifikant geringer, als in $R(3,5)$.

Der P_vO_2 (mm Hg) sinkt initial signifikant von $49,88 \pm 3,89$ auf $37,63 \pm 3,27$ und erreicht nach 6 min mit $47,25 \pm 1,36$ wieder einen gegenüber dem Initialwert signifikant erhöhten Wert. Im Vergleich zu $A(30)R(4,0)$ sind der Initial- und der 45-min-Wert, im Vergleich zu $F(10)R(3,5)$ der 15-min-Wert signifikant höher.

Der $P_{a/v}CO_2$ (mm Hg) sinkt initial von $24,90 \pm 1,07$ auf $23,86 \pm 1,29$ (arteriell) und von $27,33 \pm 1,74$ auf $25,89 \pm 1,75$ (venös), steigt arteriell bis zur 3. min, venös bis zur 6. min an und fällt anschließend wieder kontinuierlich ab. Seinen niedrigsten postnarkotischen Wert erreicht der P_aCO_2 mit $20,00 \pm 0,82$ in der 45. min und der P_vCO_2 mit $24,03 \pm 1,35$ in der 25. min. Im Vergleich zur Gruppe $F(10)R(3,5)$ sind der Initial- und die postnarkotischen Werte des P_aCO_2 signifikant niedriger; der

45-min-Wert ist auch gegenüber A(30)R(4,0), der 45- und der 65-min-Wert gegenüber R(3,5) signifikant kleiner. Beim P_{vCO_2} ist der Initialwert signifikant kleiner als in A(30)R(4,0); die postnarkotischen Werte sind gegenüber allen Gruppen vermindert.

Der Hb_{aO_2} (%) sinkt initial von $94,91 \pm 1,28$ signifikant auf $73,88 \pm 3,98$, steigt anschließend wieder an und erreicht nach 15 min mit $95,89 \pm 1,46$ einen gegenüber dem Initialwert signifikant höheren Wert. Der Initialwert ist signifikant niedriger als in R(3,5).

Der Hb_{vO_2} (%) sinkt initial von $74,49 \pm 2,45$ signifikant auf $58,16 \pm 6,44$ und erreicht nach 6 min mit $73,25 \pm 3,11$ wieder einen gegenüber dem Initialwert signifikant höheren Wert. Im Vergleich zu A(30)R(4,0) sind der Initial- und der 45-min-Wert signifikant erhöht.

Der Hb_{a} (g/l) sinkt initial von $9,54 \pm 0,30$ auf $7,88 \pm 0,32$ und bewegt sich anschließend im Bereich von $7,94 \pm 0,16$ bis $8,69 \pm 0,40$. Der Initial- und die postnarkotischen Werte sind gegenüber allen anderen Gruppen signifikant niedriger.

Der Hb_{v} (g/l) sinkt initial signifikant von $9,15 \pm 0,35$ auf $7,61 \pm 0,12$, bleibt 3 min lang signifikant verringert und weist anschließend Werte zwischen $8,11 \pm 0,46$ und $8,96 \pm 1,15$ auf. Im Vergleich zu F(10)R(3,5) und R(3,5) sind Initial- und postanästhetische Werte signifikant niedriger.

Die AVDO_2 (ml O_2 /100 ml Blut) sinkt initial von $3,09 \pm 0,33$ auf $1,66 \pm 0,35$, steigt anschließend wieder und erreicht nach 35 min mit $3,00 \pm 0,40$ einen, dem Vorwert entsprechenden Wert.

Das HCO_3^- (mmol/l) fällt initial von $15,54 \pm 0,73$ auf $12,89 \pm 0,87$ (arteriell) und von $15,66 \pm 1,14$ auf $13,41 \pm 0,81$ (venös), steigt anschließend wieder und erreicht arteriell nach 25 min ($14,55 \pm 0,80$) und venös nach 35 min ($15,66 \pm 0,65$) die höchsten postanästhetischen Werte. Beim $\text{HCO}_3^-_{\text{a}}$ ist der Initialwert signifikant geringer als in F(10)R(3,5), der 45-min-Wert signifikant geringer als in allen anderen Gruppen, der 65-min-Wert signifikant geringer als in R(3,5). Beim $\text{HCO}_3^-_{\text{v}}$ ist der Initialwert signifikant niedriger als in F(10)R(3,5); der 15-min-Wert ist

gegenüber allen anderen Gruppen, der 25-min-Wert gegenüber $F(10)R(3,5)$, der 45-min-Wert gegenüber $A(30)R(4,0)$ und der 65-min-Wert gegenüber $R(3,5)$ signifikant niedriger.

Der BE sinkt initial von $-7,30 \pm 0,77$ signifikant auf $-10,91 \pm 0,90$ (arteriell) und von $-7,55 \pm 0,96$ auf $-10,98 \pm 0,77$ (venös), steigt anschließend wieder und erreicht arteriell nach 25 min ($-8,04 \pm 0,99$) und venös nach 35 min ($-7,43 \pm 0,70$, signifikant zum Initialwert erhöht) den höchsten postanästhetischen Wert. Beim BE_a ist der 45-min-Wert signifikant niedriger als in $A(30)R(4,0)$, der 65-min-Wert als in $F(10)R(3,5)$ und in $R(3,5)$. Der BE_v ist initial signifikant höher als in $F(10)R(3,5)$, nach 15 min signifikant niedriger als in $R(3,5)$.

5.2.4. Gruppe $R(3,5)$:

Die Tiere haben eine Gesamtschlafdauer von $5,89 \pm 0,67$ min. Für $2,94 \pm 0,53$ min ist die Hautsensibilität herabgesetzt. Die Aufwachphase dauert $2,94 \pm 0,51$ min. Bei drei Tieren sind leichte und bei je einem Tier mittlere und schwere Exzitationen zu verzeichnen.

Die HF (1/min) sinkt von $285,11 \pm 19,09$ (Vorwert) auf $246,22 \pm 24,90$ (3 min). Nach kurzem Anstieg fällt sie in der 9. min mit $244,44 \pm 18,49$ auf ihren geringsten Wert, steigt anschließend wieder und erreicht nach 45 min mit $287,56 \pm 21,18$ wieder das Ausgangsniveau. Der Vorwert ist gegenüber $F(10)R(3,5)$ signifikant erhöht, ebenso der 35-min-Wert, der 15-min-Wert ist gegenüber $A(30)R(3,5)$ signifikant verringert, der 35- und der 45-min-Wert sind gegenüber $A(30)R(4,0)$ signifikant verringert.

Der $P_{a\text{ syst}}$ (mm Hg) sinkt von $130,56 \pm 3,06$ (Vorwert) auf $117,22 \pm 4,26$ (6 min), steigt anschließend wieder und erreicht nach 15 min mit $125,56 \pm 4,29$ seinen höchsten postanästhetischen Wert. Der Vorwert ist gegenüber $A(30)R(4,0)$, alle postanästhetischen Werte gegenüber $F(10)R(3,5)$ und $A(30)R(4,0)$ signifikant verringert. Der $P_{a\text{ mean}}$ (mm Hg) sinkt initial von $107,78 \pm 2,22$ signifikant auf $92,22 \pm 2,37$, bleibt 9 min signifikant verringert.

und erreicht nach 45 min mit $102,78 \pm 1,69$ wieder einen signifikant zum Initialwert erhöhten Druck. Der 45- und 65-min-Wert sind gegenüber F(10)R(3,5), der 65-min-Wert ist gegenüber A(30)R(4,0) signifikant verringert.

Der P_a diast fällt initial von $94,44 \pm 2,12$ signifikant auf $81,11 \pm 2,32$, bleibt mit $88,56 \pm 2,56$ bis zur 9. min verringert, steigt anschließend und erreicht mit $90,56 \pm 1,00$ nach 35 min seinen höchsten postanästhetischen Wert. Der 65-min-Wert ist signifikant niedriger als in F(10)R(3,5) und A(30)R(4,0).

Die AF (1/min) sinkt initial signifikant von $141,89 \pm 8,30$ auf $48,22 \pm 2,45$, steigt anschließend wieder und ist nach 15 min mit $91,44 \pm 8,35$ wieder signifikant gegenüber dem Initialwert erhöht. Gegenüber F(10)R(3,5) sind der Vorwert, der Initialwert und die postanästhetischen Werte (ab 25 min) signifikant erhöht. Der Initialwert ist zusätzlich gegenüber A(30)R(3,5) signifikant erhöht.

Der pH_a ($-\log H^+$) sinkt initial von $7,378 \pm 0,011$ auf $7,332 \pm 0,015$, steigt anschließend wieder und erreicht nach 9 min einen gegenüber dem Initialwert wieder signifikant höheren Wert. Nach 35 min wird mit $7,390 \pm 0,011$ der höchste pH_a -Wert erreicht. Der pH_v ($-\log H^+$) sinkt initial signifikant von $7,357 \pm 0,015$ auf $7,303 \pm 0,014$, bleibt 3 min signifikant niedrig und erreicht nach 15 min gegenüber dem Initialwert signifikant erhöhte Werte. Mit $7,363 \pm 0,012$ wird in der 45. min der höchste pH_v -Wert erreicht. Der 65-min-Wert ist signifikant niedriger als in A(30)R(3,5).

Der P_aO_2 (mm Hg) fällt initial signifikant von $87,56 \pm 2,41$ auf $62,22 \pm 2,88$, steigt anschließend wieder und erreicht nach 15 min mit $86,67 \pm 2,67$ einen signifikanten Anstieg gegenüber dem Initialwert. Gegenüber A(30)R(4,0) und A(30)R(3,5) ist der Initialwert signifikant höher.

Der P_vO_2 (mm Hg) sinkt initial von $45,44 \pm 1,92$ auf $42,22 \pm 2,00$, steigt anschließend wieder und erreicht mit $44,44 \pm 1,61$ nach 9 min seinen höchsten postanästhetischen Wert. Der Initial- und der 45-min-Wert sind im Vergleich zu A(30)R(4,0) signifikant höher.

Der PCO_2 (mm Hg) sinkt initial von $27,12 \pm 0,88$ auf $24,61 \pm 1,25$ (arteriell) und von $29,58 \pm 1,05$ auf $26,88 \pm 1,29$ (venös). Während der P_aCO_2 starken Schwankungen unterworfen ist, steigt der P_vCO_2 nach 3 min kontinuierlich bis auf $29,89 \pm 0,71$ (65 min) an. Der P_aCO_2 ist initial signifikant niedriger als in $F(10)R(3,5)$ und nach 45 min signifikant höher als in $A(30)R(3,5)$. Der P_vCO_2 ist initial signifikant niedriger als in $F(10)R(3,5)$ und nach 15 min signifikant höher als in $A(30)R(3,5)$.

Der Hb_aO_2 (%) fällt initial von $93,91 \pm 1,03$ auf $85,01 \pm 2,61$, steigt anschließend wieder und ist nach 15 min mit $96,21 \pm 1,11$ signifikant gegenüber dem Initialwert erhöht. Der Initialwert ist signifikant höher als in $A(30)R(4,0)$ und $A(30)R(3,5)$, der 45-min-Wert ist signifikant höher als in $F(10)R(3,5)$.

Der Hb_vO_2 (%) sinkt initial von $70,67 \pm 2,12$ auf $64,78 \pm 3,54$ und bewegt sich anschließend im Bereich zwischen $68,04 \pm 3,41$ und $70,78 \pm 2,68$. Der Initialwert ist signifikant höher als in $A(30)R(4,0)$.

Der Hb_a (g/l) sinkt initial signifikant von $10,64 \pm 0,42$ auf $9,16 \pm 0,26$, steigt wieder, weist aber nach 35 min ($8,81 \pm 0,33$) und nach 65 min ($9,00 \pm 0,36$) gegenüber dem Vorwert signifikant niedrigere Werte auf.

Der Hb_v sinkt initial von $10,04 \pm 0,51$ auf $9,50 \pm 0,46$ und bewegt sich anschließend zwischen $8,96 \pm 0,27$ und $9,48 \pm 0,30$.

Gegenüber $A(30)R(3,5)$ ist der Hb_a initial, nach 15 und 45 min signifikant erhöht. Auch der Hb_v ist gegenüber $A(30)R(3,5)$ initial und postanästhetisch signifikant erhöht.

Die $AVDO_2$ (ml O_2 /100 ml Blut) sinkt initial von $3,90 \pm 0,42$ auf $2,13 \pm 0,57$ und steigt anschließend bis auf $3,22 \pm 0,67$ (15 min).

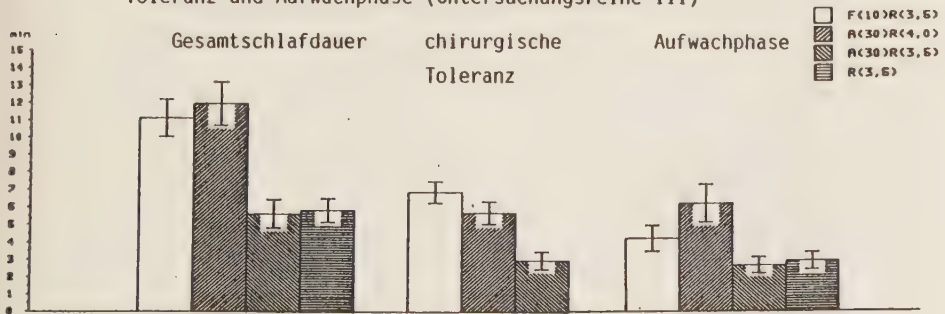
Das HCO_3^- (mmol/l) sinkt initial signifikant von $16,47 \pm 0,65$ auf $13,20 \pm 0,83$, steigt anschließend wieder und ist nach 25 min mit $16,34 \pm 1,00$ gegenüber dem Initialwert signifikant erhöht. Der Initialwert ist gegenüber $F(10)R(3,5)$ signifikant erniedrigt, der 45- und 65-min-Wert sind gegenüber $A(30)R(3,5)$ signifikant erhöht.

Das HCO_3^- (mmol/l) sinkt initial von $16,88 \pm 1,01$ auf $13,51 \pm 0,76$, steigt anschließend wieder und erreicht ebenfalls nach 15 min

mit $16,97 \pm 0,76$ einen gegenüber dem Initialwert signifikant erhöhten Wert. Der Initialwert ist gegenüber $F(10)R(3,5)$ signifikant niedriger, 15- und 65-min-Wert sind signifikant höher als in $A(30)R(3,5)$.

Der BE (mmol/l) sinkt initial signifikant von $-6,68 \pm 0,73$ auf $-10,62 \pm 0,92$ (arteriell) und von $-6,84 \pm 1,16$ signifikant auf $-10,68 \pm 0,82$ (venös), steigt wieder und erreicht nach 15 min mit $-6,79 \pm 1,15$ (arteriell) und mit $-6,69 \pm 0,93$ (venös) wieder signifikant höhere Werte. Der BE_a ist nach 65, der BE_v nach 15 min signifikant höher als in $A(30)R(3,5)$.

Abb. 6: Mittelwert und Standardfehler von Gesamtschlafdauer, chirurgischer Toleranz und Aufwachphase (Untersuchungsreihe III)



Tab. 4: Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler von Gesamtschlafdauer, chirurgischer Toleranz und Aufwachphase, sowie Atemstillstand und Exzitationen

	Apnoe			Gesamtschlafdauer (min)				Chirurgische Toleranz (min)				Aufwachphase (min)				Exzitation		
	1 min	1 min	1 min	$\bar{x}$	SD	SE	Sig	$\bar{x}$	SD	SE	Sig	$\bar{x}$	SD	SE	Sig	leicht	mittel	stark
F(10)R(3,5) (A)	1			11,17	3,22	1,07	C/D	6,89	1,83	0,61	C/D	4,28	2,25	0,75		3	1	1
A(30)R(4,0) (B)	5	1	1	12,00	3,74	1,24	C/D	5,72	1,92	0,64	C/D	6,28	3,23	1,08	C/D	6	2	
A(30)R(3,5) (C)	2			5,69	2,28	0,81	A/B	3,00	1,41	0,50	A/B	2,69	1,33	0,47	B	1	2	2
R(3,5) (D)				5,89	2,01	0,67	A/B					2,94	1,53	0,51	B	3	1	1

Tab. 5: Kreislauf-, Atmungs- und Blutparameter (Untersuchungsreihe III)

Gruppe A: F(10)R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
Herzfrequenz (1/min)						
a	V	9	229,33	41,57	13,86	B/C/D
b	I	9	201,56	75,15	25,05	
c	3	9	215,11	46,89	15,63	k
d	6	9	207,00	48,00	16,00	k
e	9	9	208,00	47,24	15,75	k
f	15	9	208,00	42,38	14,13	k
g	25	9	230,67	34,47	11,49	B
h	35	9	228,00	33,70	11,23	B/C/D
i	45	9	247,56	49,09	16,36	B/C
k	65	9	274,22	70,69	23,56	B

Systolischer Aortendruck (mm Hg)

a	V	9	144,44	22,56	7,52	
b	I	9	132,78	27,40	9,13	
c	3	9	131,67	23,72	7,91	
d	6	9	135,56	27,32	9,11	
e	9	9	141,67	21,21	7,07	D
f	15	9	141,67	22,22	7,41	
g	25	9	147,22	24,51	8,17	D
h	35	9	146,67	18,87	6,29	D
i	45	9	144,44	13,33	4,44	D
k	65	9	142,22	12,28	4,09	D

Mittlerer Aortendruck (mm Hg)

a	V	9	113,33	17,14	5,71	b/c/d
b	I	9	92,22	16,41	5,47	h/i/k
c	3	9	95,00	15,61	5,20	i
d	6	9	97,22	17,70	5,90	
e	9	9	100,56	14,88	4,96	
f	15	9	103,89	14,31	4,77	
g	25	9	107,00	11,55	3,85	
h	35	9	108,89	9,93	3,31	
i	45	9	111,11	10,83	3,61	D
k	65	9	110,56	12,10	4,03	D

Diastolischer Aortendruck (mm Hg)

a	V	9	97,78	14,60	4,87	b/c/d
b	I	9	80,00	13,92	4,64	i/k
c	3	9	80,00	13,92	4,64	i/k
d	6	9	80,89	15,19	5,06	i/k
e	9	9	83,89	12,94	4,31	
f	15	9	87,56	10,84	3,61	
g	25	9	90,00	9,68	3,23	
h	35	9	93,33	9,01	3,00	
i	45	9	96,67	10,61	3,54	C
k	65	9	98,33	11,46	3,82	C/D

Gruppe B: A(30)R(4,0)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
HF (1/min)						
a	V	9	295,56	33,13	11,04	A
b	I	9	242,22	83,09	27,70	
c	3	9	208,22	48,77	16,26	h/i/k
d	6	9	209,11	34,94	11,65	h/i/k
e	9	9	224,89	48,24	16,08	i
f	15	9	239,22	59,48	19,83	i
g	25	9	300,44	42,31	14,10	A
h	35	9	351,11	43,49	14,50	A/D
i	45	8	363,00	41,22	14,57	A/D
k	65	8	360,00	57,41	20,30	A

P_{syst} (mm Hg)

a	V	9	143,33	6,61	2,20	D
b	I	9	126,11	9,93	3,31	
c	3	9	129,44	14,46	4,82	
d	6	9	133,89	15,57	5,19	D
e	9	9	131,11	18,16	6,05	
f	15	9	131,67	10,31	3,44	
g	25	9	134,44	12,10	4,03	
h	35	9	135,56	8,82	2,94	D
i	45	8	134,38	4,17	1,48	D
k	65	8	133,13	13,08	4,62	

P_{mean} (mm Hg)

a	V	9	112,00	5,34	1,78	b/c/d/e/t
b	I	9	90,56	5,83	1,94	h/i/k
c	3	9	91,67	12,25	4,08	k
d	6	9	97,22	11,21	3,74	
e	9	9	98,33	10,31	3,44	
f	15	9	98,33	7,91	2,64	
g	25	9	103,89	8,21	2,74	
h	35	9	105,00	7,50	2,50	
i	45	8	107,50	2,67	0,94	
k	65	8	108,13	5,30	1,88	D

P_{dias} (mm Hg)

a	V	9	99,44	5,83	1,94	b/c/d/e
b	I	9	78,89	11,11	3,71	h/k
c	3	9	79,44	11,30	3,77	
d	6	9	84,44	9,82	3,27	
e	9	9	84,22	9,04	3,01	
f	15	9	85,56	8,46	2,82	
g	25	9	88,89	9,61	3,20	
h	35	9	92,22	6,67	2,22	
i	45	8	91,88	7,53	2,66	
k	65	8	95,63	4,17	1,48	C/D

(Legende siehe Seite 60/61)

Gruppe C: A(30)R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
HF (1/min)						
a	V	8	315,50	60,91	21,53	A
b	I	8	268,00	116,64	41,24	
c	3	8	252,25	73,31	25,92	
d	6	8	202,25	68,73	24,30	i/k
e	9	8	215,50	74,66	26,40	i/k
f	15	8	197,00	40,33	14,26	i/k-D
g	25	8	258,00	57,93	20,48	
h	35	8	292,50	64,66	22,86	A
i	45	8	338,50	55,59	19,65	A
k	65	8	342,50	83,14	29,40	

P_a syst (mm Hg)

a	V	8	138,75	5,82	2,06	
b	I	8	128,13	9,98	3,53	
c	3	8	131,25	18,85	6,66	
d	6	8	129,38	9,43	3,33	
e	9	8	138,13	22,67	8,01	
f	15	8	132,50	16,90	5,98	
g	25	8	133,75	19,78	6,99	
h	35	8	134,38	14,25	5,04	
i	45	8	133,75	11,57	4,09	
k	65	8	128,13	12,23	4,32	

P_a mean (mm Hg)

a	V	8	110,63	6,78	2,40	b/c/d
b	I	8	94,38	9,04	3,20	
c	3	8	95,63	9,43	3,33	
d	6	8	96,25	5,18	1,83	
e	9	8	100,00	11,95	4,23	
f	15	8	98,75	11,57	4,09	
g	25	8	103,75	11,88	4,20	
h	35	8	103,75	9,91	3,50	
i	45	8	104,38	7,29	2,58	
k	65	8	101,88	7,53	2,66	

P_a diast (mm Hg)

a	V	8	96,25	5,18	1,83	b/c
b	I	8	76,25	7,91	2,80	g/h
c	3	8	79,38	7,29	2,58	
d	6	8	82,50	4,63	1,64	
e	9	8	83,13	9,23	3,26	
f	15	8	84,38	10,16	3,59	
g	25	8	90,00	10,69	3,78	
h	35	8	89,38	6,78	2,40	
i	45	8	86,88	7,53	2,66	A
k	65	8	83,13	8,84	3,13	A/B

Gruppe D: R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
HF (1/min)						
a	V	9	285,11	57,26	19,09	A
b	I	9	251,56	59,61	19,87	
c	3	9	246,22	74,70	24,90	
d	6	9	251,56	69,78	23,26	
e	9	9	244,44	55,48	18,49	
f	15	9	248,44	51,44	17,16	C
g	25	9	268,44	71,79	23,93	
h	35	9	281,78	62,93	20,98	A/B
i	45	9	287,56	63,54	21,18	B
k	65	9	296,44	57,63	19,21	

P_a syst (mm Hg)

a	V	9	130,56	9,17	3,06	B
b	I	9	120,56	7,68	2,56	
c	3	9	121,11	6,51	2,17	
d	6	9	117,22	12,77	4,26	B
e	9	9	120,56	9,50	3,17	A
f	15	9	125,56	12,86	4,29	
g	25	9	124,44	12,10	4,03	A
h	35	9	125,56	9,17	3,06	A/B
i	45	9	124,44	9,82	3,27	A/B
k	65	9	121,11	9,61	3,20	A

P_a mean (mm Hg)

a	V	9	107,78	6,67	2,22	b/c/d/e/k
b	I	9	92,22	7,12	2,37	i
c	3	9	92,78	9,72	3,24	
d	6	9	92,78	10,34	3,45	
e	9	9	94,44	8,46	2,82	
f	15	9	98,33	13,32	4,41	
g	25	9	100,56	10,44	3,48	
h	35	9	101,67	4,33	1,44	
i	45	9	102,78	5,07	1,69	A
k	65	9	95,56	7,68	2,56	A/B

P_a diast (mm Hg)

a	V	9	94,44	6,35	2,12	b/c/d/e
b	I	9	81,11	6,97	2,32	
c	3	9	81,11	8,21	2,74	
d	6	9	80,56	7,68	2,56	
e	9	9	80,56	6,35	2,12	
f	15	9	86,67	13,92	4,64	
g	25	9	86,67	10,31	3,44	
h	35	9	90,56	3,00	1,00	
i	45	9	88,33	6,61	2,20	
k	65	9	93,88	6,51	2,17	A/B

Gruppe A: F (10) R (3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
Atemfrequenz (1/min)						
a	V	9	101,67	29,25	9,75	b/c/d-B/C/D
b	I	9	30,67	16,64	5,55	e/f/g/h/i/k-D
c	3	9	40,11	13,62	4,54	k
d	6	9	45,44	12,99	4,33	
e	9	9	58,22	15,89	5,30	
f	15	9	67,56	16,09	5,36	
g	25	9	61,22	9,43	3,14	C/D
h	35	9	63,67	15,97	5,32	C/D
i	45	9	66,22	10,60	3,53	C/D
k	65	9	74,67	22,45	7,48	B/C/D

pH-Wert, arteriell (-log H⁺)

a	V	9	7,386	0,046	0,015	b/c/d
b	I	9	7,298	0,061	0,020	h/i/k
c	3	9	7,300	0,052	0,017	g/h/i/k
d	6	9	7,310	0,063	0,021	h/i/k
e	9	9	7,326	0,063	0,021	k-C
f	15	9	7,347	0,066	0,022	
g	25	9	7,368	0,041	0,014	
h	35	9	7,396	0,055	0,018	
i	45	9	7,395	0,060	0,020	
k	65	9	7,408	0,064	0,021	

pH-Wert, venös (-log H⁺)

a	V	9	7,320	0,085	0,028	
b	I	9	7,284	0,055	0,018	k-B
c	3	9	7,271	0,064	0,021	i/k-C
d	6	9	7,281	0,061	0,020	k-C
e	9	9	7,299	0,083	0,028	
f	15	9	7,303	0,072	0,024	
g	25	9	7,318	0,050	0,017	C
h	35	9	7,342	0,044	0,015	C
i	45	9	7,349	0,038	0,013	
k	65	9	7,353	0,050	0,017	

Sauerstoffpartialdruck, arteriell (mm Hg)

a	V	9	90,44	7,50	2,50	b/c
b	I	9	53,89	11,28	3,76	f/g/h/i/k-B
c	3	9	66,89	5,97	1,99	g/h/i/k-B/D
d	6	9	75,11	6,90	2,30	h/k
e	9	9	83,67	8,57	2,86	
f	15	9	90,56	8,37	2,79	
g	25	9	94,00	10,27	3,42	
h	35	9	93,56	3,20	1,07	
i	45	9	95,22	11,29	3,76	
k	65	9	94,78	5,65	1,88	

Gruppe B: A (30) R (4,0)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
AF (1/min)						
a	V	9	130,33	25,49	8,50	b/c/d-A
b	I	9	26,44	22,71	7,57	f/h/i/k
c	3	9	36,56	24,99	8,33	i/k
d	6	9	51,22	28,87	9,62	k
e	9	9	77,44	58,57	19,52	
f	15	9	81,56	34,38	11,46	
g	25	9	81,56	28,12	9,37	
h	35	9	85,56	32,31	10,77	
i	45	8	100,13	43,11	15,24	
k	65	8	114,38	39,60	14,00	A

pH_a (-log H⁺)

a	V	9	7,373	0,057	0,019	
b	I	9	7,327	0,057	0,019	h/i/k
c	3	9	7,308	0,076	0,025	h/i/k
d	6	9	7,323	0,067	0,022	h/i/k
e	9	9	7,346	0,068	0,023	h/i/k
f	15	9	7,364	0,070	0,023	
g	25	9	7,388	0,062	0,021	
h	35	9	7,421	0,063	0,021	
i	45	8	7,417	0,052	0,018	
k	65	8	7,416	0,053	0,019	

pH_v (-log H⁺)

a	V	9	7,359	0,040	0,013	d/e
b	I	9	7,322	0,050	0,017	i/k-A
c	3	9	7,309	0,060	0,020	i/k
d	6	9	7,304	0,062	0,021	h/i/k
e	9	9	7,306	0,068	0,023	h/i/k
f	15	9	7,322	0,062	0,021	k
g	25	9	7,347	0,060	0,020	
h	35	9	7,372	0,063	0,021	
i	45	8	7,373	0,061	0,021	
k	65	8	7,371	0,048	0,017	

P_aO₂ (mm Hg)

a	V	9	86,11	6,37	2,12	b
b	I	9	38,22	13,41	4,47	f/g/h/i/k-A/D
c	3	9	57,78	10,51	3,50	f/h/k-A/D
d	6	9	67,44	8,65	2,88	h/k-D
e	9	9	74,33	12,72	4,24	C
f	15	9	82,89	8,75	2,92	
g	25	9	84,67	7,11	2,37	
h	35	9	89,44	8,52	2,84	
i	45	8	86,88	9,58	3,39	
k	65	8	92,00	9,47	3,35	

Gruppe C: A(30)R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
Atemfrequenz (1/min)						
a	V	8	136,63	25,18	8,90	b/c/d/e-A
b	I	8	20,75	16,93	5,98	g/h/i/k-D
c	3	8	37,63	12,98	4,59	h/k-D
d	6	8	59,13	12,89	4,56	
e	9	8	69,63	14,86	5,25	
f	15	8	76,88	12,08	4,27	
g	25	8	89,88	21,81	7,71	A
h	35	8	97,13	32,66	11,55	A
i	45	8	91,50	23,56	8,33	A
k	65	8	108,75	31,81	11,25	A

pH_a (-log H^+)

a	V	8	7,398	0,024	0,008	
b	I	8	7,334	0,036	0,012	h/i/k
c	3	8	7,331	0,028	0,010	h/i/k
d	6	8	7,349	0,028	0,010	h/i/k
e	9	8	7,366	0,026	0,009	i-A
f	15	8	7,381	0,023	0,008	
g	25	8	7,381	0,045	0,016	
h	35	8	7,420	0,033	0,012	
i	45	8	7,432	0,036	0,013	
k	65	8	7,416	0,036	0,013	

pH_v (-log H^+)

a	V	8	7,359	0,039	0,014	
b	I	8	7,318	0,035	0,012	i/k
c	3	8	7,333	0,024	0,009	i/k-A
d	6	8	7,343	0,037	0,013	A
e	9	8	7,342	0,029	0,010	k
f	15	8	7,346	0,036	0,013	k
g	25	8	7,376	0,026	0,009	A
h	35	8	7,387	0,039	0,014	A
i	45	8	7,398	0,039	0,014	
k	65	7	7,401	0,035	0,013	D

P_{aO_2} (mm Hg)

a	V	8	86,75	4,86	1,72	b
b	I	8	46,50	8,93	3,16	f/g/h/i/k-D
c	3	8	63,38	13,73	4,85	h
d	6	8	74,63	5,24	1,85	h
e	9	8	84,25	7,61	2,69	B
f	15	8	89,38	6,32	2,24	
g	25	8	89,13	4,61	1,63	
h	35	8	91,50	5,81	2,05	
i	45	8	90,38	5,85	2,07	
k	65	8	90,25	6,39	2,26	

Gruppe D: R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
AF (1/min)						
a	V	9	141,89	24,89	8,30	b/c/d/e-A
b	I	9	48,22	8,86	2,95	f/g/h/i/k-A/C
c	3	9	51,44	9,63	3,21	h/i/k-C
d	6	9	62,33	18,93	6,31	i/k
e	9	9	74,33	18,01	6,31	i/k
f	15	9	91,44	25,04	8,35	
g	25	9	95,00	17,62	5,87	A
h	35	9	102,00	25,26	8,42	A
i	45	9	107,22	23,04	7,68	A
k	65	9	116,33	32,14	10,71	A

pH_a (-log H^+)

a	V	9	7,378	0,032	0,011	
b	I	9	7,332	0,046	0,015	e/f/g/h/i/k
c	3	9	7,350	0,046	0,015	f/g/i/k
d	6	9	7,366	0,045	0,015	
e	9	9	7,379	0,051	0,017	
f	15	9	7,387	0,046	0,015	
g	25	9	7,389	0,039	0,013	
h	35	9	7,390	0,033	0,011	
i	45	9	7,386	0,031	0,010	
k	65	9	7,390	0,033	0,011	

pH_v (-log H^+)

a	V	9	7,357	0,046	0,015	b/c
b	I	9	7,303	0,041	0,014	f/g/h/i/k
c	3	9	7,324	0,044	0,015	f/h/i/k
d	6	9	7,337	0,042	0,014	
e	9	9	7,348	0,043	0,014	
f	15	9	7,359	0,046	0,015	
g	25	9	7,349	0,053	0,018	
h	35	9	7,362	0,033	0,011	
i	45	9	7,366	0,035	0,012	
k	65	9	7,363	0,037	0,012	C

P_{aO_2} (mm Hg)

a	V	9	87,56	7,23	2,41	b
b	I	9	62,22	8,63	2,88	f/g/h/i/k-B/C
c	3	9	73,89	7,64	2,55	h/i/k-A/B
d	6	9	77,33	6,89	2,30	h/i-B
e	9	9	81,44	7,58	2,53	
f	15	9	86,67	7,79	2,60	
g	25	9	87,78	8,00	2,67	
h	35	9	91,56	7,86	2,62	
i	45	9	90,56	7,78	2,59	
k	65	9	88,78	5,38	1,94	

Gruppe A: F (10) R (3,5)

Z t n $\bar{x}$ SD SE Sign. zu

Sauerstoffpartialdruck, venös (mm Hg)

a	V	9	48,67	4,09	1,36	b/c
b	I	9	36,67	6,50	2,17	e/f/g-B
c	3	9	41,00	6,46	2,15	f
d	6	9	46,11	5,64	1,88	
e	9	9	48,22	4,60	1,53	
f	15	9	49,89	5,35	1,78	C
g	25	9	47,00	6,42	2,15	
h	35	9	45,89	6,09	2,03	
i	45	9	44,44	7,54	2,51	
k	65	9	42,89	6,49	2,16	

Kohlendioxidpartialdruck, arteriell (mm Hg)

a	V	9	26,39	5,21	1,74	h
b	I	9	31,41	4,99	1,66	i/k-B/C/D
c	3	9	30,87	6,02	2,00	h-D
d	6	9	31,43	5,76	1,92	h/i/k-C/D
e	9	9	30,68	4,25	1,42	h/i/k-C/D
f	15	9	28,92	4,24	1,41	C
g	25	9	28,03	3,97	1,32	C
h	35	9	24,44	3,97	1,32	C
i	45	9	24,59	4,30	1,43	C
k	65	9	24,66	5,57	1,86	

Kohlendioxidpartialdruck, venös (mm Hg)

a	V	9	29,17	4,49	1,50	b/c
b	I	9	35,09	6,16	2,05	B/C/D
c	3	9	35,18	6,73	2,24	B/C
d	6	9	34,59	5,58	1,86	B/C/D
e	9	9	35,06	6,87	2,29	C/D
f	15	9	33,26	6,28	2,09	C
g	25	9	33,92	2,46	0,82	B/C/D
h	35	9	29,71	4,28	1,43	
i	45	9	30,68	3,49	1,16	C
k	65	9	30,98	5,87	1,96	C

Oxyhämoglobingehalt, arteriell (%)

a	V	9	94,02	3,42	1,14	
b	I	9	75,04	18,15	6,05	g/h/i/k
c	3	9	85,94	4,50	1,50	g/h/i/k-D
d	6	9	89,96	4,28	1,43	h/k
e	9	9	91,82	2,62	0,87	
f	15	9	93,79	2,18	0,73	
g	25	8	94,80	2,66	0,94	
h	35	8	94,35	2,61	0,93	
i	45	9	94,52	1,98	0,66	D
k	65	8	94,88	2,55	0,90	

Gruppe B: A (30) R (4,0)

Z t n $\bar{x}$ SD SE Sign. zu

P_vO₂ (mm Hg)

a	V	9	44,11	5,51	1,84	b
b	I	9	25,00	5,20	1,73	d/e/f/g-A/C/D
c	3	9	34,11	7,11	2,37	f-C/D
d	6	9	41,44	4,59	1,53	C
e	9	9	44,33	5,68	1,89	
f	15	9	45,11	5,78	1,93	i
g	25	9	43,78	5,38	1,79	
h	35	9	40,11	5,86	1,95	
i	45	8	37,63	5,07	1,79	C/D
k	65	8	40,25	5,06	1,79	

P_aCO₂ (mm Hg)

a	V	9	26,69	5,59	1,86	
b	I	9	26,74	2,72	0,91	A
c	3	9	31,91	7,14	2,38	h/k-C/D
d	6	9	27,78	4,68	1,56	
e	9	9	27,92	3,20	1,07	C/D
f	15	9	26,71	6,12	2,04	
g	25	9	24,73	4,55	1,52	
h	35	9	23,11	3,99	1,33	
i	45	8	24,14	3,10	1,10	C
k	65	8	22,63	2,10	0,73	D

P_vCO₂ (mm Hg)

a	V	9	29,29	4,79	1,60	
b	I	9	28,21	3,53	1,18	f
c	3	9	28,48	4,14	1,38	f
d	6	9	29,23	4,40	1,47	
e	9	9	31,53	4,16	1,39	C
f	15	9	33,83	4,70	1,23	g/k-C
g	25	9	29,11	3,06	1,02	C
h	35	9	28,79	3,43	1,14	
i	45	8	29,20	3,34	1,18	C
k	65	8	28,26	3,47	1,23	C

Hb_aO₂ (%)

a	V	9	96,01	2,42	0,81	b
b	I	9	56,64	24,00	8,00	f/g/h/i/k-D
c	3	9	84,01	15,86	5,29	h/i/k
d	6	9	89,32	5,73	1,91	k
e	9	9	91,58	6,03	2,01	k
f	15	9	94,89	2,65	0,88	
g	25	9	95,71	1,84	0,61	
h	35	9	96,71	1,57	0,52	
i	45	8	96,31	1,69	0,60	
k	65	8	96,41	1,75	0,62	

Gruppe C: A(30)R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
P_{vO_2} (mm Hg)						
a	V	8	49,88	11,26	3,98	b
b	I	8	37,63	9,26	3,27	d-B
c	3	8	44,13	6,58	2,33	B
d	6	8	47,25	3,85	1,36	B
e	9	8	45,63	6,52	2,31	
f	15	8	43,50	4,41	1,56	A
g	25	8	43,50	5,26	1,86	
h	35	8	41,00	3,85	1,36	
i	45	8	42,50	3,02	1,07	B
k	65	7	41,71	2,14	0,81	

P_aCO_2 (mm Hg)						
a	V	8	24,90	3,02	1,07	
b	I	8	23,86	3,65	1,29	A
c	3	8	24,98	3,20	1,13	B
d	6	8	24,66	2,94	1,04	A
e	9	8	24,01	4,05	1,43	A/B
f	15	8	23,90	1,70	0,60	A
g	25	8	23,84	2,45	0,87	A
h	35	8	21,08	2,29	0,81	A
i	45	8	20,00	2,33	0,82	A/B/D
k	65	8	21,69	2,92	1,03	D

P_vCO_2 (mm Hg)						
a	V	8	27,33	4,92	1,74	
b	I	8	25,89	4,96	1,75	A
c	3	8	27,13	3,06	1,08	A
d	6	8	28,19	3,73	1,32	k-A
e	9	8	27,15	2,23	0,79	A/B
f	15	8	26,65	2,56	0,90	A/B/D
g	25	8	24,03	3,83	1,35	A/B/D
h	35	8	25,86	3,35	1,19	D
i	45	8	24,53	2,91	1,03	A/B/D
k	65	7	24,06	1,38	0,52	A/B/D

Hb_aO_2 (%)						
a	V	8	94,91	3,62	1,28	b
b	I	8	73,88	11,27	3,98	f/g/h/i/k-D
c	3	8	89,91	8,83	3,12	m
d	6	8	93,18	5,20	1,84	
e	9	8	95,16	4,39	1,55	
f	15	8	95,89	4,12	1,46	
g	25	8	95,44	3,73	1,32	
h	35	8	93,74	2,44	2,63	
i	45	8	95,76	4,07	1,44	
k	65	8	95,43	3,86	1,36	

Gruppe D: R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
P_{vO_2} (mm Hg)						
a	V	9	45,44	5,75	1,92	
b	I	9	42,22	6,00	2,00	B
c	3	9	44,22	5,19	1,73	B
d	6	9	43,67	6,25	2,08	
e	9	9	44,44	4,82	1,61	
f	15	9	41,11	8,78	2,93	
g	25	9	43,00	5,39	1,80	
h	35	9	43,22	4,55	1,52	
i	45	9	43,67	5,27	1,76	B
k	65	9	43,56	5,53	1,84	

P_aCO_2 (mm Hg)						
a	V	9	27,12	2,64	0,88	
b	I	9	24,61	3,74	1,25	A
c	3	9	24,92	3,37	1,12	A/B
d	6	9	24,28	2,19	0,73	A
e	9	9	23,88	1,96	0,65	A/B
f	15	9	26,76	3,82	1,27	
g	25	9	23,94	3,20	1,07	
h	35	9	23,88	2,98	0,99	
i	45	9	25,43	2,78	0,93	C
k	65	9	25,91	2,85	0,95	C

P_vCO_2 (mm Hg)						
a	V	9	29,58	3,16	1,05	
b	I	9	26,88	3,87	1,29	A
c	3	9	29,20	2,33	0,78	A
d	6	9	27,94	2,91	0,97	A
e	9	9	28,07	3,48	1,16	A
f	15	9	29,93	2,94	0,98	C
g	25	9	29,61	2,95	0,98	C
h	35	9	29,24	2,81	0,94	C
i	45	9	29,26	1,92	0,64	C
k	65	9	29,98	2,12	0,71	C

Hb_aO_2 (%)						
a	V	9	93,91	3,10	1,03	
b	I	9	85,01	7,83	2,61	f/g/h/i/k-B/C
c	3	9	92,08	4,72	1,57	h/i/k-A
d	6	9	93,49	3,97	1,32	i
e	9	9	95,11	4,39	1,46	
f	15	9	96,21	3,33	1,11	
g	25	9	96,30	2,99	1,00	
h	35	9	96,26	3,81	1,27	
i	45	9	97,70	3,28	1,09	A
k	65	9	94,76	9,24	3,08	

Gruppe A: F (10) R (3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
Oxyhämoglobingehalt, venös (%)						
a	V	9	73,41	5,47	1,82	b/c
b	I	9	50,70	15,38	5,13	f/g-8
c	3	9	55,79	13,65	4,55	f-c/D
d	6	9	62,92	12,89	4,30	
e	9	9	67,41	12,56	4,19	
f	15	9	71,52	6,87	2,29	
g	25	9	69,48	8,59	2,86	
h	35	9	67,97	8,31	2,77	
i	45	9	66,84	9,95	3,32	
k	65	9	63,62	10,30	3,43	

Hämoglobingehalt, arteriell (g/l)

a	V	9	10,50	1,28	0,43	
b	I	9	9,96	0,92	0,31	B/C
c	3	9	10,21	0,98	0,33	C
d	6	9	9,86	0,78	0,26	B/C
e	9	9	10,19	0,94	0,31	C
f	15	9	9,77	0,62	0,20	C
g	25	8	9,72	1,07	0,36	C
h	35	8	9,81	0,96	0,34	
i	45	9	9,89	0,57	0,19	C
k	65	8	9,36	0,88	0,29	

Hämoglobingehalt, venös (g/l)

a	V	9	10,02	1,16	0,39	
b	I	9	10,19	0,95	0,32	C
c	3	9	9,71	0,68	0,23	C
d	6	9	9,93	0,88	0,29	C
e	9	9	9,97	1,27	0,42	C
f	15	9	9,86	1,03	0,34	C
g	25	9	9,74	1,12	0,37	C
h	35	9	9,99	0,76	0,25	C
i	45	9	10,14	0,77	0,26	C
k	65	9	9,76	0,90	0,30	C

Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

a	V	9	3,39	1,55	0,52	
b	I	9	3,15	1,74	0,58	C/D
c	3	9	4,55	1,57	0,52	
d	6	9	3,51	1,96	0,65	
e	9	9	3,49	2,04	0,68	
f	15	9	2,99	0,92	0,30	
g	25	8	2,71	1,67	0,59	
h	35	8	3,36	1,81	0,64	
i	45	9	3,48	1,49	0,50	
k	65	8	4,03	1,40	0,49	

Gruppe B: A (30) R (4,0)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
Hb_vO₂ (%)						
a	V	9	71,86	6,51	2,17	b
b	I	9	33,83	15,08	5,03	e/f/g/k-A/C/D
c	3	9	56,51	13,32	4,44	C
d	6	9	65,54	7,95	2,65	
e	9	9	70,74	6,56	2,19	
f	15	9	71,57	7,18	2,39	
g	25	9	71,22	6,30	2,10	
h	35	9	67,13	6,63	3,21	
i	45	8	64,35	7,56	2,67	C
k	65	8	68,85	8,08	2,86	

Hb_a (g/l)

a	V	9	10,07	1,75	0,58	
b	I	9	8,86	1,02	0,34	C
c	3	9	9,62	0,82	0,27	C
d	6	9	8,54	1,66	0,55	A
e	9	9	9,46	1,41	0,47	C
f	15	9	9,27	1,12	0,37	C
g	25	9	9,27	1,07	0,34	
h	35	9	8,73	1,35	0,45	
i	45	8	9,44	1,12	0,40	C
k	65	8	8,71	1,71	0,61	

Hb_v (g/l)

a	V	9	10,03	1,11	0,37	
b	I	9	8,76	1,45	0,48	
c	3	9	8,94	0,97	0,32	C
d	6	9	8,88	1,20	0,40	
e	9	9	9,10	1,12	0,37	
f	15	9	9,03	1,48	0,49	
g	25	9	9,36	1,51	0,50	
h	35	9	9,42	1,57	0,52	
i	45	8	9,48	0,74	0,26	
k	65	8	9,08	0,92	0,33	

AVDO₂ (ml O₂/100 ml Blut)

a	V	9	3,31	1,93	0,64	
b	I	9	2,71	2,13	0,71	
c	3	9	3,68	1,81	0,60	
d	6	9	2,47	1,38	0,46	
e	9	9	3,04	1,68	0,56	
f	15	9	3,10	1,05	0,35	
g	25	9	2,93	2,32	0,77	
h	35	9	2,90	2,21	0,74	
i	45	8	3,92	1,78	0,63	
k	65	8	2,92	2,25	0,80	

Gruppe C: A(30)R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
Hb_vO₂ (%)						
a	V	8	74,49	6,93	2,45	b
b	I	8	58,16	18,23	6,44	d/g-B
c	3	8	70,45	13,91	4,92	A/B
d	6	8	73,25	8,80	3,11	
e	9	8	72,86	7,86	2,78	
f	15	8	70,93	7,68	2,72	
g	25	8	72,43	6,40	2,25	
h	35	8	69,14	6,45	2,28	
i	45	8	72,10	4,53	1,60	B
k	65	7	37,41	3,63	1,37	

Hb_a (g/l)						
a	V	8	9,54	0,85	0,30	
b	I	8	7,88	0,91	0,32	A/B/D
c	3	8	8,30	1,12	0,40	A/B
d	6	8	8,21	0,93	0,33	A/D
e	9	8	8,35	0,64	0,23	A/B/D
f	15	8	7,94	0,44	0,16	A/B/D
g	25	8	8,53	1,13	0,40	A
h	35	8	8,76	1,05	0,73	
i	45	8	8,21	0,88	0,31	A/B/D
k	65	8	8,69	1,12	0,40	

Hb_v (g/l)						
a	V	8	9,15	1,00	0,35	b/c
b	I	8	7,61	0,33	0,12	A/D
c	3	8	7,70	0,68	0,24	A/B/D
d	6	8	8,39	0,79	0,28	A
e	9	8	8,24	0,71	0,25	A
f	15	8	8,96	3,27	1,15	A/D
g	25	8	8,11	1,29	0,46	A/D
h	35	8	8,46	1,12	0,40	A
i	45	8	8,60	1,04	0,37	A
k	65	7	8,27	0,19	0,07	A/D

AVDO₂ (ml O₂/100 ml Blut)						
a	V	8	3,09	0,94	0,33	
b	I	8	1,66	0,99	0,35	A
c	3	8	2,32	0,98	0,35	
d	6	8	1,87	1,26	0,44	
e	9	8	2,56	1,56	0,55	
f	15	8	2,59	0,95	0,34	
g	25	8	2,94	2,07	0,73	
h	35	8	3,00	1,12	0,40	
i	45	8	2,24	0,91	0,32	
k	65	7	3,30	1,18	0,44	

Gruppe D: R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
Hb_vO₂ (%)						
a	V	9	70,67	6,37	2,12	
b	I	9	64,78	10,63	3,54	B
c	3	9	68,90	8,83	2,94	A
d	6	9	68,04	10,23	3,41	
e	9	9	70,87	8,03	2,68	
f	15	9	69,69	11,44	3,81	
g	25	9	69,32	11,43	3,81	
h	35	9	70,43	8,39	2,80	
i	45	9	70,63	8,69	2,90	
k	65	9	69,70	5,99	2,00	

Hb_a (g/l)						
a	V	9	10,64	1,26	0,42	b/h/k
b	I	9	9,16	0,77	0,26	C
c	3	9	9,27	0,93	0,31	
d	6	9	9,38	1,23	0,41	C
e	9	9	9,36	1,20	0,40	C
f	15	9	9,41	1,30	0,43	C
g	25	9	9,33	1,59	0,53	
h	35	9	8,81	0,98	0,33	
i	45	9	9,43	0,80	0,27	C
k	65	9	9,00	1,08	0,36	

Hb_v (g/l)						
a	V	9	10,04	1,52	0,51	
b	I	9	9,50	1,38	0,46	C
c	3	9	9,17	1,41	0,47	C
d	6	9	9,29	1,28	0,43	
e	9	9	9,33	1,34	0,45	
f	15	9	9,38	1,06	0,35	C
g	25	9	9,48	0,89	0,30	C
h	35	9	9,19	1,36	0,45	
i	45	9	9,41	0,85	0,28	
k	65	9	8,96	0,81	0,27	C

AVDO₂ (ml O₂/100 ml Blut)						
a	V	9	3,09	1,27	0,42	
b	I	9	2,13	1,70	0,57	A
c	3	9	2,90	1,56	0,52	
d	6	9	2,69	0,89	0,30	
e	9	9	3,04	1,11	0,37	
f	15	9	3,22	1,91	0,64	
g	25	9	3,20	1,82	0,61	
h	35	9	2,58	1,68	0,56	
i	45	9	3,23	1,66	0,55	
k	65	9	3,05	1,24	0,41	

Gruppe A: F(10)R(3,5)

Z t n $\bar{x}$ SD SE Sign. zu

Aktuelles Bikarbonat, arteriell (mmol/l)

a	V	9	15,84	2,53	0,84	
b	I	9	15,66	2,15	0,72	C/D
c	3	9	15,16	2,62	0,84	
d	6	9	15,89	2,26	0,75	C
e	9	9	16,16	2,02	0,67	D
f	15	9	16,00	2,27	0,76	
g	25	9	16,20	1,54	0,51	
h	35	9	15,06	1,69	0,56	
i	45	9	15,06	1,38	0,46	C
k	65	9	15,46	2,13	0,71	

Aktuelles Bikarbonat, venös (mmol/l)

a	V	9	16,20	2,10	0,70	
b	I	9	16,48	2,13	0,71	C/D
c	3	9	16,24	2,06	0,69	B
d	6	9	16,11	1,59	0,53	C
e	9	9	16,43	1,15	0,38	C
f	15	9	16,53	1,92	0,64	C
g	25	9	16,63	1,99	0,66	
h	35	9	16,28	2,27	0,76	
i	45	9	16,56	1,71	0,57	
k	65	9	16,87	2,60	0,87	

Base Exces, arteriell (mmol/l)

a	V	9	-7,13	1,97	0,66	
b	I	9	-9,22	2,44	0,81	
c	3	9	-9,56	2,65	0,88	
d	6	9	-8,76	2,53	0,84	
e	9	9	-8,14	2,60	0,87	
f	15	9	-7,84	2,80	0,93	
g	25	9	-7,22	1,58	0,53	
h	35	9	-7,61	2,02	0,67	
i	45	9	-7,69	1,85	0,62	
k	65	9	-6,96	1,67	0,56	C

Base Exces, venös (mmol/l)

a	V	9	-7,09	2,21	0,74	
b	I	9	-8,40	2,08	0,69	C
c	3	9	-9,03	2,53	0,84	
d	6	9	-8,99	1,74	0,58	
e	9	9	-8,77	1,35	0,45	
f	15	9	-8,77	1,95	0,65	
g	25	9	-6,98	2,51	0,84	
h	35	9	-7,58	2,51	0,84	
i	45	9	-7,00	1,58	0,53	
k	65	9	-6,77	2,00	0,67	

Gruppe B: A(30)R(4,0)

Z t n $\bar{x}$ SD SE Sign. zu

HCO_{3a}⁻ (mmol/l)

a	V	9	16,26	4,55	1,52	
b	I	9	14,30	2,54	0,85	
c	3	9	16,00	2,77	0,92	C
d	6	9	14,67	3,61	1,20	
e	9	9	15,50	2,29	0,76	
f	15	9	15,19	2,26	0,75	
g	25	9	15,06	2,95	0,98	
h	35	9	15,24	3,09	1,03	
i	45	8	15,60	1,16	0,41	C
k	65	8	14,79	2,45	0,87	

HCO_{3v}⁻ (mmol/l)

a	V	9	16,91	3,80	1,27	
b	I	9	14,69	2,41	0,80	i
c	3	9	13,92	2,16	0,72	f/h/i-A/D
d	6	9	14,61	1,42	0,47	
e	9	9	19,21	10,44	3,48	C
f	15	9	17,70	2,99	1,00	
g	25	9	16,26	3,03	1,00	
h	35	9	16,92	2,89	0,80	
i	45	8	17,29	2,05	0,73	C
k	65	8	16,10	1,56	0,55	

BE_a (mmol/l)

a	V	9	-7,66	2,59	0,86	
b	I	9	-9,82	3,10	1,03	i
c	3	9	-8,62	3,13	1,04	i
d	6	9	-9,41	4,01	1,34	
e	9	9	-8,36	3,04	1,01	
f	15	9	-8,31	2,37	0,79	
g	25	9	-7,94	3,17	1,06	
h	35	9	-7,28	3,55	1,18	
i	45	8	-6,96	1,45	0,51	C
k	65	8	-7,71	3,14	1,11	

BE_v (mmol/l)

a	V	9	-7,90	1,90	0,63	
b	I	9	-9,41	2,55	0,85	i
c	3	9	-10,00	2,83	0,94	h/i/k
d	6	9	-9,88	1,90	0,63	i
e	9	9	-8,79	2,75	0,92	
f	15	9	-7,12	3,26	1,09	
g	25	9	-7,69	3,64	1,21	
h	35	9	-6,60	3,01	1,00	
i	45	8	-6,44	2,45	0,87	
k	65	8	-7,41	2,04	0,72	

Legende zu Tab. 5: Gruppe A - D: Zusätzliche Gruppenbezeichnung für die Signifikanzdarstellung.
Z a - k: Zeile/Zusätzliche Bezeichnung der Meßzeitpunkte für die Signifikanzdarstellung.
t: Meßzeitpunkte (min) (V: Vorwert, I: Initialwert). n: Anzahl der Meßwerte. (Forts. S. 61)

Gruppe C: A(30)R(3,5)

Gruppe D: R(3,5)

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
$\text{HCO}_3^- \text{ (mmol/l)}$						
a	V	8	15,54	2,06	0,73	
b	I	8	12,89	2,47	0,87	A
c	3	8	13,45	1,09	0,38	B
d	6	8	13,69	1,40	0,49	A
e	9	8	13,88	2,09	0,74	
f	15	8	14,34	1,37	0,48	
g	25	8	14,55	2,25	0,80	
h	35	8	13,83	1,74	0,61	
i	45	8	13,13	0,92	0,33	A/B/D
k	65	8	13,98	1,27	0,45	D

$\text{HCO}_3^- \text{ (mmol/l)}$						
a	V	8	15,66	3,22	1,14	
b	I	8	13,41	2,28	0,81	A
c	3	8	14,35	1,49	0,53	
d	6	8	15,41	2,24	0,79	
e	9	8	14,71	1,74	0,61	A
f	15	8	14,50	1,33	0,47	A/B/D
g	25	8	14,21	2,23	0,79	A
h	35	8	15,66	1,83	0,65	
i	45	8	15,33	1,59	0,56	B
k	65	7	15,13	1,39	0,53	D

$\text{BE}_a \text{ (mmol/l)}$						
a	V	8	-7,30	2,18	0,77	b
b	I	8	-10,91	2,56	0,90	
c	3	8	-10,35	0,99	0,35	
d	6	8	-9,95	1,44	0,51	
e	9	8	-9,49	1,92	0,68	
f	15	8	-8,75	1,72	0,61	
g	25	8	-8,04	2,80	0,99	
h	35	8	-8,45	1,91	0,68	
i	45	8	-9,20	0,92	0,33	B
k	65	8	-8,59	1,36	0,48	A/D

$\text{BE}_v \text{ (mmol/l)}$						
a	V	8	-7,55	2,71	0,96	
b	I	8	-10,89	2,18	0,77	h-A
c	3	8	-9,85	1,38	0,49	
d	6	8	-8,63	2,17	0,77	
e	9	8	-9,03	2,20	0,78	
f	15	8	-9,12	1,59	0,56	D
g	25	8	-9,01	2,07	0,73	
h	35	8	-7,43	1,97	0,70	
i	45	8	-7,54	1,72	0,61	
k	65	7	-7,77	1,80	0,86	

Z	t	n	$\bar{x}$	SD	SE	Sign. zu
$\text{HCO}_3^- \text{ (mmol/l)}$						
a	V	9	16,74	1,94	0,65	b
b	I	9	13,20	2,48	0,83	f/k-A
c	3	9	14,01	2,60	0,87	
d	6	9	14,04	1,63	0,54	A
e	9	9	14,24	1,55	0,52	
f	15	9	16,34	3,01	1,00	
g	25	9	15,00	2,29	0,76	
h	35	9	14,66	2,39	0,80	
i	45	9	15,40	2,09	0,70	C
k	65	9	15,81	1,79	0,60	C

$\text{HCO}_3^- \text{ (mmol/l)}$						
a	V	9	16,88	3,03	1,01	
b	I	9	13,51	2,28	0,76	f/i/k-A
c	3	9	15,36	1,66	0,55	B
d	6	9	15,12	2,17	0,72	
e	9	9	15,47	1,93	0,64	
f	15	9	16,97	2,27	0,76	C
g	25	9	16,93	2,14	0,71	
h	35	9	16,63	1,69	0,56	
i	45	9	16,84	1,50	0,50	
k	65	9	16,84	1,48	0,49	C

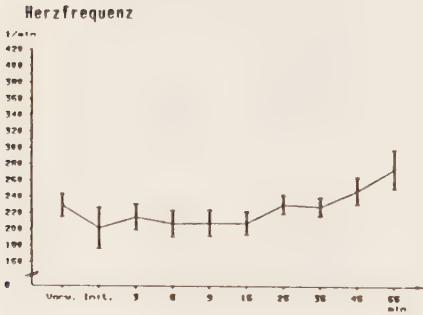
$\text{BE}_a \text{ (mmol/l)}$						
a	V	9	-6,68	2,18	0,73	b
b	I	9	-10,62	2,75	0,92	f/i/k
c	3	9	-9,54	2,96	0,99	
d	6	9	-9,24	2,04	0,68	
e	9	9	-8,76	2,24	0,75	
f	15	9	-6,79	3,44	1,15	
g	25	9	-8,09	2,20	0,73	
h	35	9	-8,28	2,71	0,90	
i	45	9	-7,60	2,32	0,77	
k	65	9	-7,06	2,10	0,70	C

$\text{BE}_v \text{ (mmol/l)}$						
a	V	9	-6,84	3,47	1,16	b
b	I	9	-10,86	2,46	0,82	f/g/h/i/k
c	3	9	-8,87	2,08	0,69	f
d	6	9	-8,78	2,51	0,84	f
e	9	9	-8,06	2,40	0,80	
f	15	9	-6,69	2,79	0,93	C
g	25	9	-7,21	2,68	0,89	
h	35	9	-7,03	1,78	0,59	
i	45	9	-6,78	1,71	0,57	
k	65	9	-7,00	1,68	0,56	

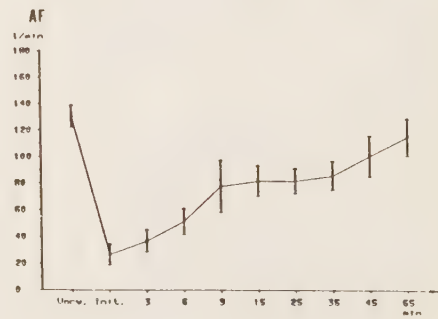
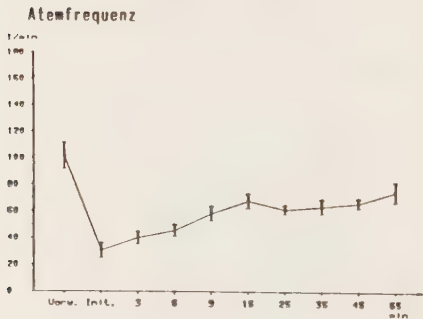
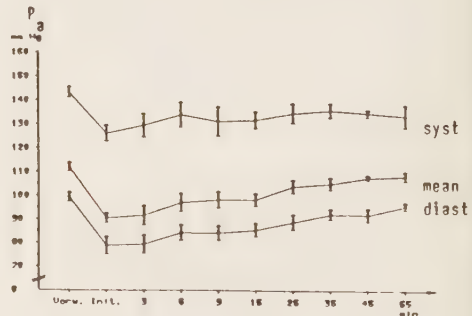
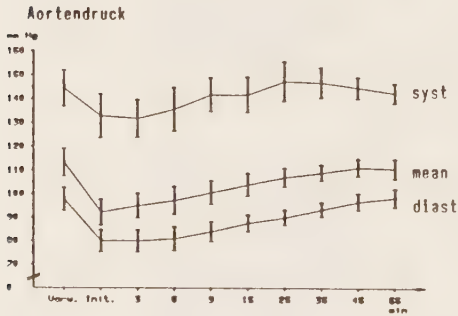
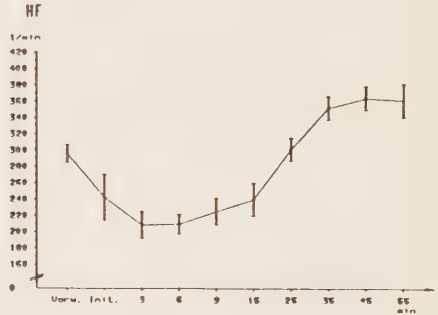
$\bar{x}$: Mittelwert. SD: Standardabweichung. SE: Standardfehler (Absolutbetrag). Sign. zu: Signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zu a - k: den nachfolgenden Meßwerten, A - D: zu den anderen Gruppen.

Abb. 7: Mittelwert und Standardfehler der Kreislauf-,
Atmungs- und Blutparameter (arteriell)
(Untersuchungsreihe III)

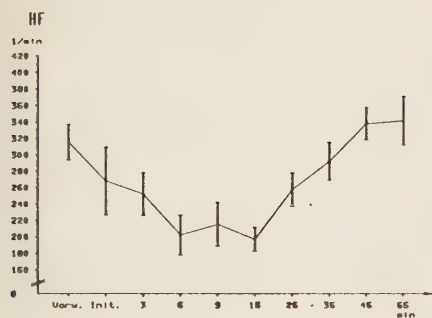
F(10)R(3,5)



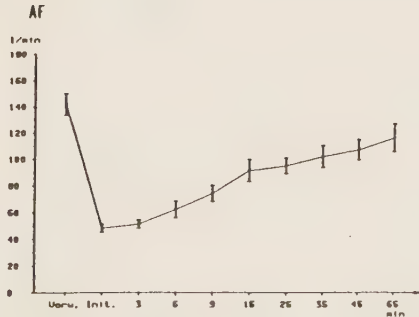
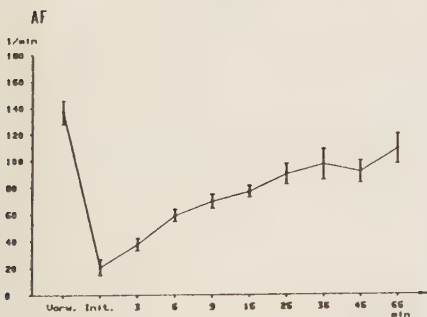
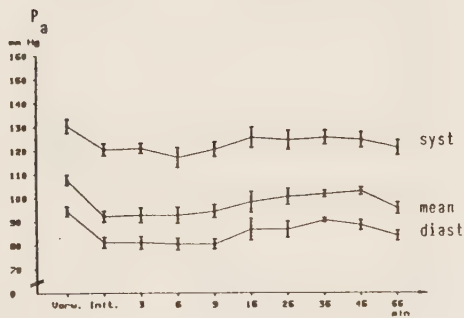
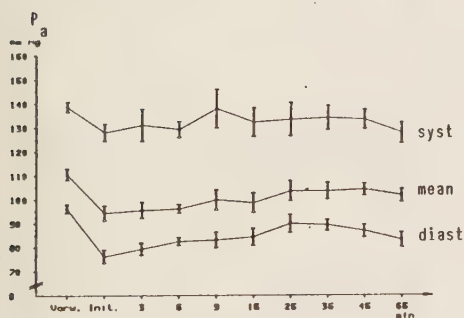
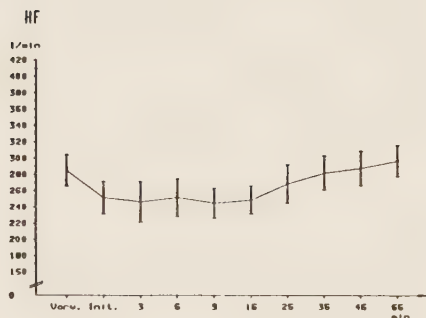
A(30)R(4,0)



A(30)R(3,5)

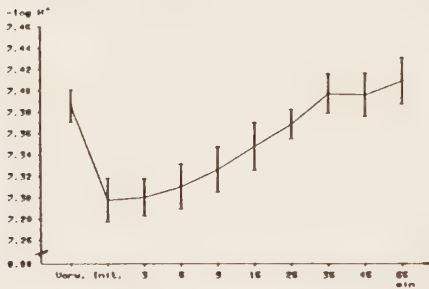


R(3,5)



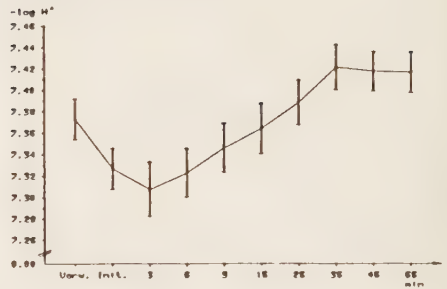
F(10)R(3,5)

pH-Wert, arteriell

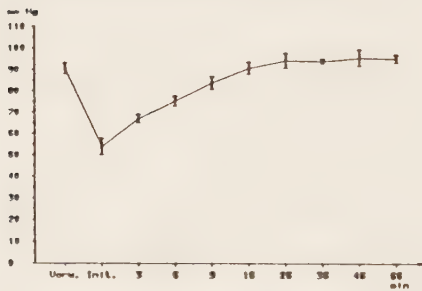


A(30)R(4,0)

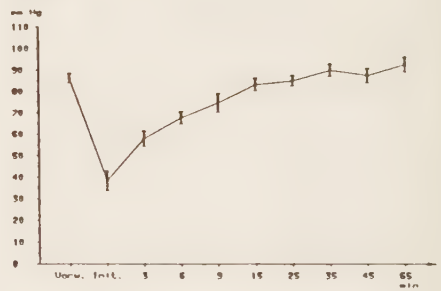
pH_a



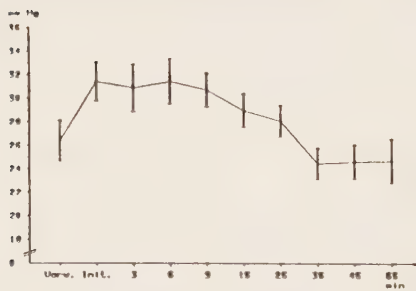
Sauerstoffpartialdruck, arteriell



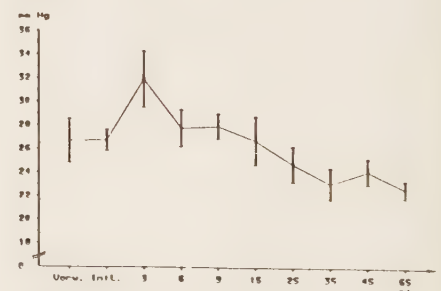
P_aO₂



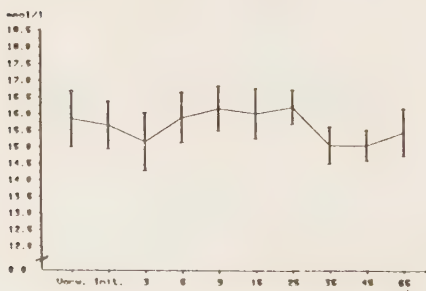
Kohlendioxidpartialdruck, arteriell



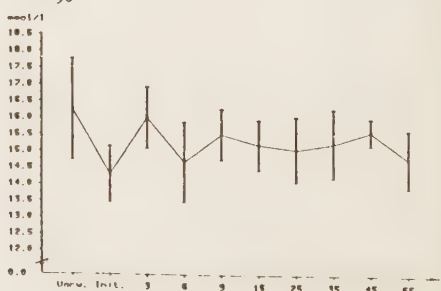
P_aCO₂



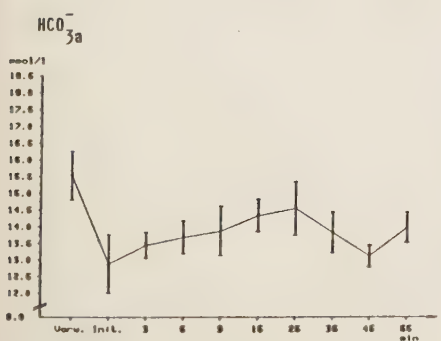
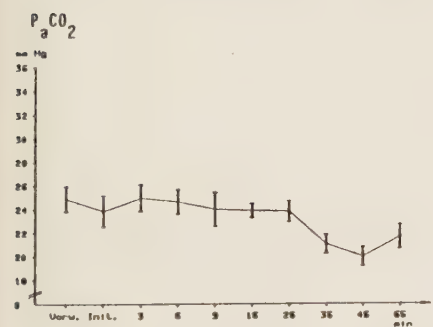
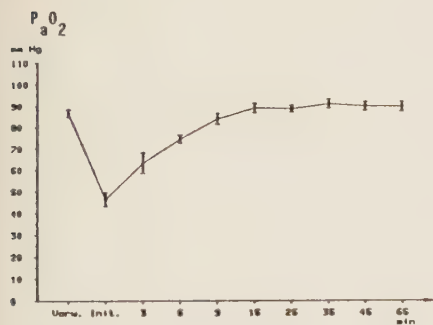
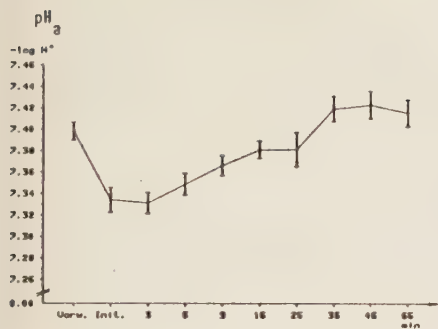
Aktuelles Bikarbonat, arteriell



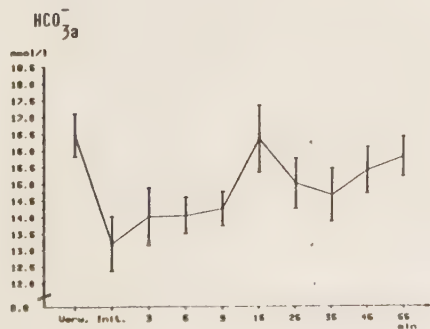
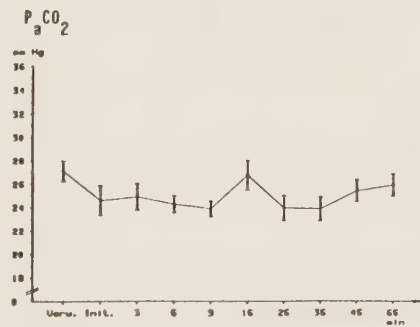
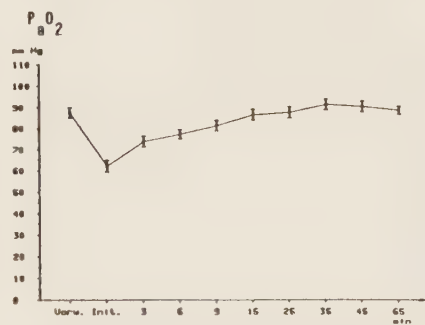
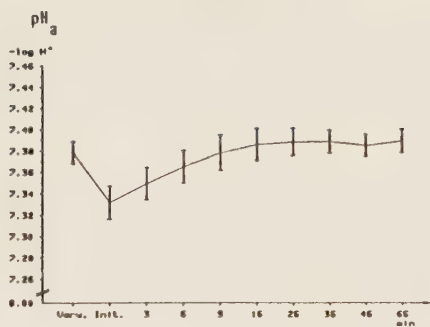
HCO₃⁻_a



A(30)R(3,5)

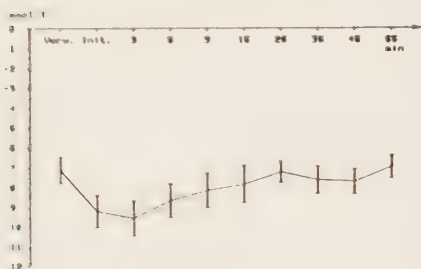


R(3,5)



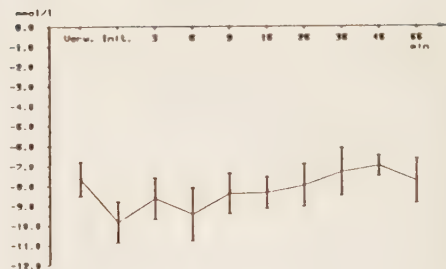
F(10)R(3,5)

Base Excess, arteriell

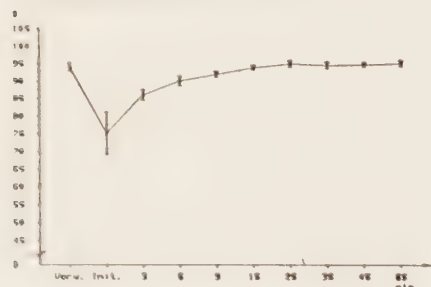


A(30)R(4,0)

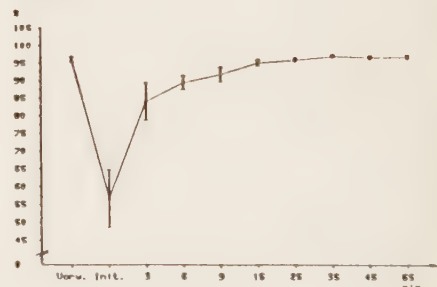
BE_a



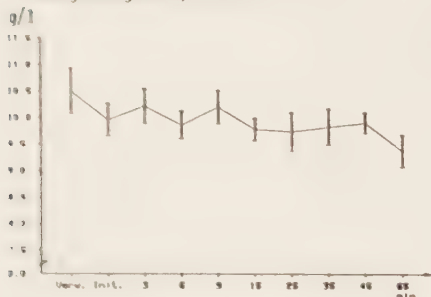
Oxyhämoglobingehalt, arteriell



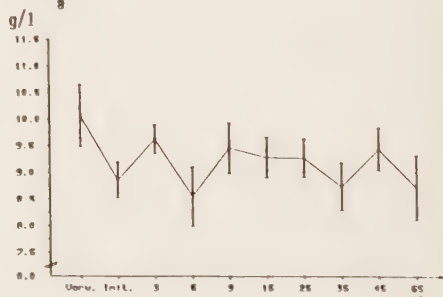
Hb O₂



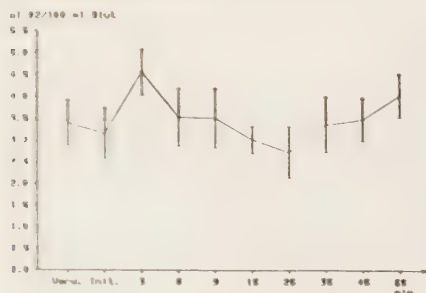
Hämoglobingehalt, arteriell



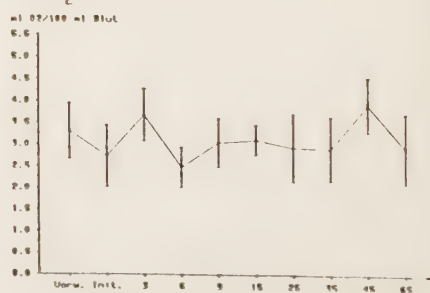
Hb_a



Arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz

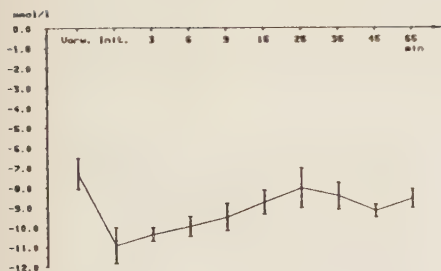


AVDO₂

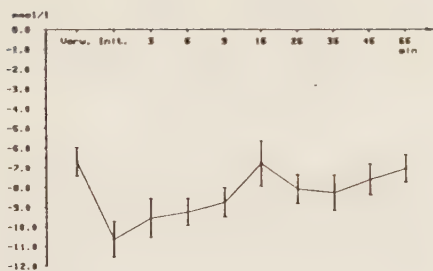


A(30)R(3,5)

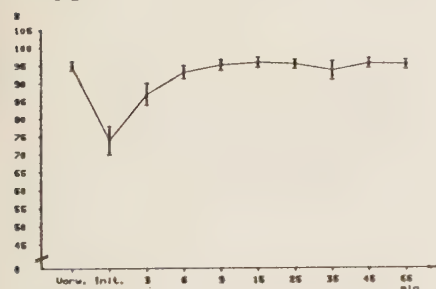
BE_a



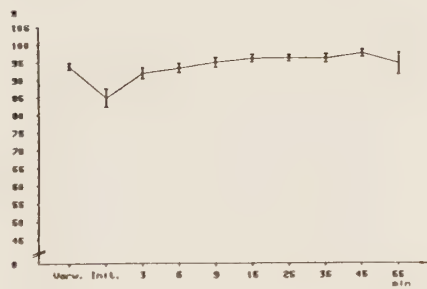
BE_a



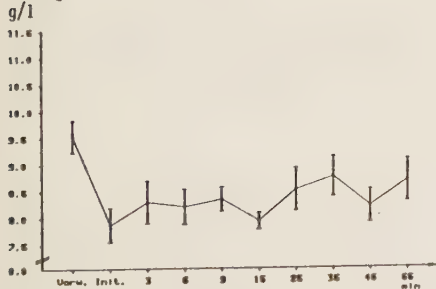
Hb_aO₂



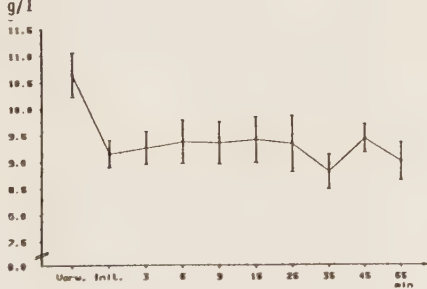
Hb_aO₂



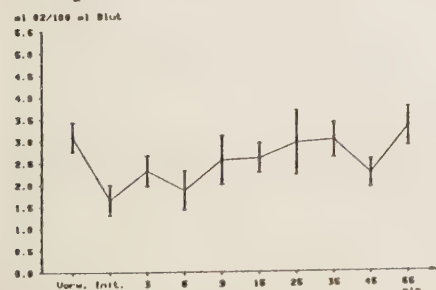
Hb_a



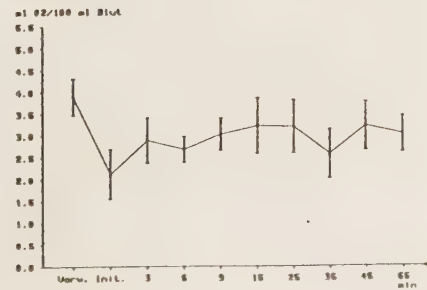
Hb_a



AVDO₂



AVDO₂



6. Diskussion

6.1. Diskussion der klinischen Ergebnisse

6.1.1. Hypnose mit R8110

R8110 ist wie Etomidat ein reines Hypnotikum, dem eine analgetische Wirkung abgesprochen wird (23, 49). Ab einer Dosis von 3,5 mg/kg R8110 oder 3,0 mg/kg Etomidat ist eine Verminderung der Hautsensibilität zu verzeichnen, die jedoch nicht als belastbare Analgesie bewertet werden kann. Eine hypnotische Wirkung von R8110 ist ab einer Dosis von 2,0 mg/kg erzielbar.

R8110 muß zur Erzielung einer zufriedenstellenden Hypnose höher dosiert werden, als Etomidat. Vergleicht man die Gesamtschlafdauer beider Hypnotika miteinander (2,0-4,5 mg/kg), so erreicht R8110 bei gleicher Dosierung 78% der Wirkung von Etomidat.

Wie unter Etomidat, verlieren die Tiere auch unter R8110 noch während der Injektion den Stellreflex. Die Injektionsgeschwindigkeit von 10-30 s scheint günstig zu sein, da bei schnellerer Injektion die i.v. Applikation schmerzhaft zu sein scheint und die Tiere bei zu langsamer Injektion mit heftigen Fluchtbewegungen reagieren.

Im Anschluß an die Injektion treten häufig Exzitationen unterschiedlicher Dauer und Intensität auf, wobei kein wesentlicher Unterschied zwischen R8110 und Etomidat zu verzeichnen ist. Für beide Hypnotika scheint es eine "Idealdosierung" zu geben, unter der nur wenige, leichte Exzitationen auftreten. Höhere und niedrigere Dosierungen führen zu einer deutlichen Zunahme von Anzahl und Stärke der Exzitationen. Bei alleiniger Anwendung der Hypnotika beträgt diese "Idealdosierung" für Etomidat 3,5 mg/kg, für R8110 4,5 mg/kg.

Während der Hypnose fällt nach dem Stellreflex zunächst der ZZh, bei den "Idealdosierungen" und darüber gelegentlich auch der CoR und erst ab 5,0 mg/kg der ZZv aus.

Der Hypnoseverlauf ist ruhig, Spontanbewegungen werden nicht beobachtet. Eine gute Muskelrelaxation ist stets vorhanden, lediglich bei E(5,0) wird der Hypnoseverlauf immer wieder von Krampfständen unterbrochen.

Bei der Beurteilung der Schlaftiefe kann das Narkoseschema nach Güdel (109) nur als Hinweis auf die Wirkung der jeweils gewählten Dosis verstanden werden. Außerdem hat Güdel dieses Schema für die Äthernarkose aufgestellt. Es ist daher nur bedingt auf die vorliegende Hypnose (b. z. w. Hypnoanalgesie) übertragbar. Auffällig ist, daß der Nystagmus erst in tiefer (reflexloser) Hypnose verschwindet. Die fehlende Analgesie und die Beurteilung nach Güdel machen deutlich, daß eine **Monoanästhesie** mit R8110 nicht sinnvoll ist. Die Stadien III/2 und III/3, die einen operationsfähigen Zustand darstellen, sind mit den Hypnotika alleine anscheinend nicht erreichbar. Nach Überspringen dieser beiden Stadien wird übergangslos das Stadium III/4 (beginnende Atemlähmung) erreicht. Bei Kombination des Hypnotikums mit einem Opioid sind die, der chirurgischen Toleranz entsprechenden Stadien III/2 und III/3 ohne weiteres zu erreichen.

Die Aufwachphase ist relativ kurz und unproblematisch, nur bei sehr hohen Dosierungen machen die Tiere einen erschöpften Eindruck. Die Aufwachphase wird durch leichtes Mümmeln, Kopfhoben und einen geringen Anstieg der Atemfrequenz eingeleitet.

Beim Hund führt nach Untersuchungen von Müller (77) die alleinige Anwendung von R8110 zu Muskelstarre, starkem Speicheln und Erbrechen während der gesamten Hypnosedauer. Im Gegensatz dazu beschreiben Degryse et al. (19) einen ruhigen Hypnoseverlauf beim Hund ohne nennenswerte Nebenwirkungen.

6.1.2. Hypnoanalgesie mit R8110 und Alfentanil oder Fentanyl

Die Kombination von R8110 mit Alfentanil erweist sich als problematisch. Unter 30 µg/kg Alfentanil und 3,5 mg/kg R8110 wird bereits das Narkosestadium III/2 erreicht, ohne daß die Atem-

frequenz wesentlich beeinträchtigt wird. Allerdings ist die chirurgische Toleranz sehr kurz und die Exzitationsanfälligkeit besonders stark. Eine belastbare Anästhesie scheint mit dieser Dosierung nicht erzielbar zu sein.

Durch Erhöhung des R8110-Anteils auf 4,0 oder 4,5 mg/kg werden zwar Exzitationshäufigkeit- und Stärke herabgesetzt, dafür ist aber mit einer erheblichen initialen Atemdepression zu rechnen. Zudem ist in den Gruppen A(30)R(4,0) und A(30)R(4,5) die Reflexaktivität in einem, für das Kaninchen bereits bedenklichen Maße Eingeschränkt (33, 37, 73, 109).

Die Kombination von 45 µg/kg Alfentanil mit 4,0 mg/kg R8110 führt immer zu einer initialen Atemdepression, einer erheblichen Verlängerung der Rekonvaleszenzzeit und auffälligen Erschöpfungszuständen bei den untersuchten Tieren.

Da die Kombination von 30 µg/kg Alfentanil mit 3,5 mg/kg R8110 die **Exzitationsanfälligkeit** beim Kaninchen zu verstärken scheint, die Kombination mit 4,0 mg/kg aber bereits zu einer starken initialen Atemdepression führt, ist eine Entscheidung, in welcher Dosierung diese Kombination beim Kaninchen eingesetzt werden soll, aus der klinischen Studie allein nicht zu treffen. Aus diesem Grund werden beide Kombinationen einer Kreislauf- und Blutuntersuchung unterzogen.

Weniger problematisch stellt sich die Kombination von R8110 mit Fentanyl dar. Mit 10 µg/kg Fentanyl und 3,5 mg/kg R8110 ist eine belastbare, etwa sechs Minuten andauernde chirurgische Toleranz zu erzielen. Die Aufwachphase ist mit etwa zwei Minuten bei dieser Untersuchung außerordentlich kurz, die Exzitationsneigung vergleichsweise gering. Die Einschränkung der Rückenmarksreflexe ist deutlich geringer, als in der, bezüglich Gesamtschlafdauer und chirurgischer Toleranz vergleichbaren Gruppe A(30)R(4,0).

Insgesamt erscheint vom klinischen Bild die Hypnoanalgesie mit 10 µg/kg Fentanyl und 3,5 mg/kg R8110 ideal. Sie entspricht den Forderungen für eine zufriedenstellende Anästhesie beim

Kaninchen (33, 73, 99). Lediglich die Verminderung der Atemfrequenz in der Initialphase erscheint bedenklich und muß nach Durchführung der Blutgasanalysen endgültig in seiner Bedeutung beurteilt werden.

Eine Erhöhung des R8110-Anteils führt zu erheblicher Abnahme der Atemfrequenz. Die Erhöhung der Fentanyl-Dosis auf 15 µg/kg bei 4,0 mg/kg R8110 zeigt bereits sehr starke Auswirkungen auf den Organismus und führt bei einem von drei untersuchten Tieren zum Exitus.

Zusammenfassend kann für die Hypnoanalgesie mit R8110 und Fentanyl oder Alfentanil festgestellt werden, daß ab 3,5 mg/kg R8110 das Narkosestadium III/3 erreichbar ist. Bei einer Erhöhung des R8110-Anteils über 4,0 mg/kg ist eine beträchtliche Unterdrückung der Rückenmarksreflexe zu beobachten. Da beim Kaninchen die Spanne zwischen Reflexlosigkeit und Atemlähmung sehr gering ist (73, 99) sollte jedoch auf eine größtmögliche Erhaltung der Rückenmarksreflexe geachtet werden. (73, 109). Eine Erhöhung des Opiatanteils bewirkt eine erhebliche Beeinträchtigung der Spontanatmung und beschleunigt den Übergang zum Asphyxiestadium.

Während eine Verminderung der Atemfrequenz unter Alfentanil nur während der Initialphase auftritt, liegt die Atemfrequenz bei Kombination Fentanyl mit mehr, als 4,0 mg R8110 auch während der chirurgischen Toleranzphase weit unter den physiologischen Werten (43, 92).

Erklärt werden könnte dies durch das unterschiedliche pharmakokinetische Verhalten beider Opiode. Alfentanil zeigt einen um ein Drittel schnelleren Wirkungseinsatz, eine kürzere Plasmahalbwertszeit und eine kürzere Bindung an Morphinrezeptoren im ZNS, als Fentanyl, dem zusätzlich eine viel größere Wirkungsstärke zugeschrieben wird (10, 12, 50).

Obgleich R8110 aufgrund der klinischen Ergebnisse selbst keine atemdepressive Wirkung zeigt, scheint es mit steigender Dosis die atemdepressive Wirkung beider Opiate deutlich zu ver-

stärken.

Dafür könnte eine partielle Hemmung des Fentanyl- bzw. Alfentanilstoffwechsels verantwortlich sein. Für die Kombination von Etomidat und Alfentanil ist eine derartige Interaktion bereits beschrieben (87).

Bezüglich der Exzitationsanfälligkeit sind beim Kaninchen keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der Etomidat-Alfentanil-Hypnoanalgesie (5) feststellbar.

Wie bereits unter R8110 (und Etomidat-) Hypnose treten die Exzitationen ausschließlich in der Initialphase, also unmittelbar im Anschluß an die Injektion auf. Bauer (5) beobachtet unter Etomidat-Alfentanil-Hypnoanalgesie beim Kaninchen ebenfalls nur initiale Exzitationen. Im Gegensatz dazu treten Exzitationen unter Etomidat-Alfentanil bei Hund und Katze vorwiegend in der Aufwachphase auf (32, 80).

Beim Hund wird unter R8110-Fentanyl- oder Alfentanil- Hypnoanalgesie allerdings eine deutlich geringere Exzitationsanfälligkeit, als unter Etomidat-Fentanyl- oder Alfentanil-Hypnoanalgesie beobachtet (40, 77).

6.2. Diskussion der Kreislauf- Atmungs- und Blutparameter

6.2.1. Vorbereitungsoperation

Da Katheter beim Kaninchen nicht Tage vor Versuchsbeginn gelegt werden können (Gefahr des Herausziehens oder Abbeißen des Katheters, hypoxische Schäden im Versorgungsbereich des arteriellen Katheters) ist die Durchführung der Vorbereitungsoperation drei Stunden vor Beginn der Untersuchungen (unter Berücksichtigung der Pharmakologie und Pharmakokinetik von Propomid, 88) ein akzeptabler Kompromiss.

Die hohen Ausgangswerte von Atemfrequenz, Herzfrequenz und Base Excess könnten als Reaktion, auf die Zwangslage (Pyrogen-testbox) bzw. als kompensatorische Reaktion auf eine Propomid-induzierte metabolische Acidose (88) interpretiert werden.

6.2.2. Kreislaufparameter

R 8110 - Hypnose

R8110 bewirkt eine Kreislaufdepression, die durch ein tendenziell erkennbares Absinken der HF (12%) und des $P_{a\text{ syst}}$, sowie durch ein signifikantes Absinken von $P_{a\text{ mean}}$ (15%) und des $P_{a\text{ diast}}$ (14%) gekennzeichnet ist.

Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch Degryse et al. (19). Bei Labrador-Hunden stellen sie ein Absinken des $P_{a\text{ syst}}$ (von 130 auf 120), des $P_{a\text{ diast}}$ (von 80 auf 74) und der HF (von 93 auf 77) 10 min nach i.v.-Applikation von R8110 fest.

Etomidat soll im Gegensatz zu R8110 eine kurzzeitige Erhöhung der Herzfrequenz bewirken, die mit einer initialen Steigerung des Sympathikotonus erklärt wird. Da sich der Sympathikotonus anschließend um 20-30% verringert, ist dann auch unter Etomidat eine HF-Abnahme möglich. Als Ursache für den leichten Ab-

fall des P_a mean unter Etomidat wird die Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes (14%) angenommen (54, 110).

Um die Ursache der Verminderung von P_a diast und P_a mean unter R8110 zu klären müßten weitergehende Untersuchungen (Messung des peripheren Gefäßwiderstandes, Kreislaufüberwachung nach Atropinprämedikation u. s. w.) durchgeführt werden.

R8110-Fentanyl- oder Alfentanil-Hypnoanalgesie

Unter R8110-Fentanyl- oder Alfentanil-Hypnoanalgesie nehmen HFund P_a syst nur tendenziell, P_a mean und P_a diast dagegen signifikant ab. Dabei ist bemerkenswert, daß unter R8110-Fentanyl und unter R8110-Hypnose der P_a mean, unter R8110-Alfentanil jedoch der P_a diast. am deutlichsten abfällt. Das läßt vermuten, daß die periphere Vasodilation unter R8110-Alfentanil besonders ausgeprägt ist.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Fentanyl und Alfentanil ist in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen (3, 57, 64, 81, 82, 87) und wird auf eine Vagusstimulation zurückgeführt (10, 89). Wie Etomidat, besitzen auch **Fentanyl** und **Alfentanil** vasodilatorische Eigenschaften (81).

Bauer (5) stellt beim **Kaninchen** unter Etomidat-Alfentanil ebenfalls signifikante Abnahmen von P_a mean und P_a diast fest. Die Kreislaufdepression bei seiner Untersuchung ist aber teilweise von dem zur Prämedikation verwendeten Azaperon verursacht. Für die Kombination von Etomidat mit Fentanyl oder Alfentanil sind auch beim **Menschen** (36, 47, 52, 87) und beim **Hund** (29, 31, 80) Bradykardie und Blutdruckabfall beschrieben.

Zusammenfassend kann für die Hypnoanalgesie mit R8110 und **Fentanyl** oder **Alfentanil** eine geringe kreislaufdepressive Wirkung postuliert werden, die in einer Verringerung des Aortendruckes ihren Ausdruck findet und auf vasodilatorische Eigenschaften von R8110 zurückzuführen sein könnte.

6.2.3. Atemparameter und Parameter des Säure-Basen-Haushaltes

R 8110-Hypnose

R8110 bewirkt eine geringe Beeinträchtigung der Atmung, die ihren Ausdruck in einem hochsignifikanten, initialen Absinken des P_{aO_2} und einer nicht signifikanten initialen Verringerung von Hb_{aO_2} und Hb_{vO_2} findet. Die AF fällt während der Hypnose signifikant von stark erhöhten Vorwerten auf, für das Kaninchen physiologische Werte (43, 92).

Auch für Etomidat ist bei hoher Dosierung nur ein geringfügiger depressiver Effekt auf die Atmung nachweisbar, der durch eine vermehrte Totraumventilation und eine reduzierte alveoläre Ventilation verursacht sein soll (5, 22, 29)

Die Verminderung des arteriellen und des venösen pH-Wertes für neun Minuten bei unveränderten PCO_2 , sowie der statistisch manifeste Abfall des BE und des HCO_3^- lassen eine metabolische Acidose erkennen. Die erniedrigte $AVDO_2$ weist auf eine Verminderung des O_2 -Ausschöpfungsvermögens hin, was eine vermehrte anaerobe Glycolyse, zur Deckung des Energiebedarfs zur Folge hat. Wie unter Etomidat (22) werden auch unter R8110 der pH und der Basenhaushalt posthypnotisch rasch ausgeglichen.

Degryse et al. stellen beim Hund keine wesentliche Beeinflussung der Atemparameter fest (19).

Die geringfügige Beeinträchtigung der Atmung unter R8110 ist mit den, während des physiologischen Schlafes auftretenden Veränderungen vergleichbar, die in einer Verringerung der Atemfrequenz und einer "Verschlechterung" der Blutgaswerte bestehen (66).

R 8110-Fentanyl- oder Alfentanil-Hypnoanalgesie

Auch unter R8110-Fentanyl-oder Alfentanil sinkt die AF im Vergleich zum Vorwert signifikant ab. Im Gegensatz zur Hypnose liegen die Werte bei der Hypnoanalgesie unter den physiologischen Grenzwerten (43, 92). Beide Kombinationen lassen eine Tendenz zur initialen Bradypnoe erkennen, die durch Erhöhung des R8110-Anteils verstärkt werden kann. Da die Tendenz zum Atemstillstand in dieser Untersuchungsreihe etwas größer ist, als

bei den gleich-dosierten Gruppen der Dosis-Wirkungsstudie, kann angenommen werden, daß durch die umweltbedingte (Pyrogentest-box) präanarkotische Hyperventilation die Neigung zum Atemstillstand begünstigt wird.

Unter R8110-Fentanyl sinken P_aO_2 und Hb_aO_2 bei gleichzeitigen Erhöhung des P_aCO_2 (arteriell und venös) signifikant ab. der pH sinkt ebenfalls deutlich an, und ist trotz seiner, noch während der chirurgischen Toleranz ansteigenden Tendenz erst nach 35 min wieder im Bereich des Vorwertes. Der BE sinkt geringfügig, während sich der HCO_3^- nicht verändert.

Der Sauerstoffverbrauch steigt nach kurzer initialer Verringerung noch während der chirurgischen Toleranz geringfügig an.

Der pH-Abfall muß unter Berücksichtigung des BE und des HCO_3^- sowie des Sauerstoffverbrauchs im Sinne einer gemischt respiratorischen und metabolischen Azidose interpretiert werden. Als Ursache sind die Fentanyl-bedingte Atemdepression und die vermehrte, durch R8110 verursachte anaerobe Glykolyse zu sehen.

Unter R8110-Alfentanil sinken PO_2 und HbO_2 bei gleichzeitiger Erhöhung des PCO_2 (arteriell und venös) signifikant ab. Der pH sinkt ebenfalls deutlich ab.

Besonders stark ist die Abnahme des Hb_aO_2 um 31% und des Hb_vO_2 um 57% bei A(30)R(4,0). Die initiale Sauerstoffsättigung ist unter A(30)R(4,0) signifikant geringer, als in allen anderen Gruppen. Insgesamt sind sowohl Sauerstoffsättigung, als auch Sauerstoffpartialdruck unter den Alfentanilgruppen deutlich geringer, als in der Fentanylgruppe. Die atemdepressive Wirkung des Alfentanil wird mit steigender R8110-Dosis deutlich stärker.

Die Abnahme des P_aO_2 unter A(30)R(4,0) auf den kritischen Wert von 38,22 mm Hg muß bereits als bedenklich für die Gesundheit angesehen werden, wenn man bedenkt, daß bereits bei einem P_aO_2 von 30 mm Hg mit hypoxisch bedingten ZNS-Schäden zu rechnen ist (66). Auch der P_vO_2 ist deutlich geringer als in allen anderen Gruppen.

Der pH sinkt in beiden Alfentanilgruppen, begleitet von einer tendenziell erkennbaren Verminderung des HCO_3^- und einer signifikanten Abnahme des BE. Die Azidose scheint auch unter Alfentanil metabolischen und respiratorischen Ursprungs zu sein. Die Erholung des pH tritt in A(30)R(3,5) schneller ein, als in A(30)R(4,0).

Der Sauerstoffverbrauch nimmt bei A(30)R(4,0) leicht zu, bei A(30)R(3,5) dagegen leicht ab.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß R8110 selbst nur eine geringe Atemdepression erzeugt, daß es aber in Kombination mit Fentanyl oder Alfentanil deren atemdepressive Eigenschaften deutlich potenziert. R8110 vermindert das O_2 -Ausschöpfungsvermögen und bewirkt eine metabolische Azidose. In Kombination mit Fentanyl oder Alfentanil ist eine metabolisch und respiratorisch verursachte Azidose zu erwarten. Die erhöhte Blutansäuerung kann in der Aufwach- und Erholungsphase gut kompensiert werden.

Opiatbedingte Atemdepressionen beruhen offensichtlich auf einer Dämpfung der Empfindlichkeit zentraler und peripherer Chemorezeptoren gegenüber Veränderungen des Gewebs-pH, des PO_2 und des PCO_2 (67, 102). Es wird angenommen, daß Fentanyl die Empfindlichkeit des Atemzentrums für CO_2 herabsetzt, während Alfentanil die Ansprechschwelle für CO_2 erhöhen soll (67, 115). Außerdem wird besonders unter Alfentanil eine, ursächlich noch nicht ganz geklärte Thoraxrigidität festgestellt (21, 93).

Erhardt et al. (35) beobachten beim Hund in klinischen Untersuchungen mit R8110 und Fentanyl oder Alfentanil außer einer kurzen initialen (30 s andauernden) Apnoe keine besondere Beeinträchtigung der Atmung. Die unter Etomidat-Alfentanil-Hypnoanalgesie auftretende Hechelatmung, die als besonders störend kritisiert wird, ist während der Hypnoanalgesie mit R8110 nicht zu beobachten.

Wegen der besonderen Neigung des Kaninchens zu schnell eintretender Atemlähmung in Narkose (30, 73, 99) können die vorliegenden Ergebnisse noch ohne weiteres auf andere Tierarten

übertragen werden.

Bauer stellt unter Etomidat-Alfentanil-Hypnoanalgesie beim Kaninchen (5) eine temporäre, durch Abnahme des PO_2 und Anstieg des PCO_2 gekennzeichnete Atemdepression und eine Azidämie fest, die durch pH-, BE- und geringe HCO_3^- -Abnahme gekennzeichnet ist, fest. Die Ergebnisse von Bauer unterscheiden sich nicht von denen unter R8110-Fentanyl-Hypnoanalgesie. Unter R8110-Alfentanil-Hypnoanalgesie sind die Blutgaswerte allerdings wesentlich schlechter, als unter Etomidat-Alfentanil.

Die unterschiedlichen Ergebnisse unter Fentanyl- und unter Alfentanil-R8110-Hypnoanalgesie könnten mit der unterschiedlichen Wirkstärke und dem unterschiedlichen pharmakodynamischen Verhalten der beiden Opiate erklärt werden.

Die unter R8110-Hypnose beobachtete Verringerung des PO_2 in der Initialphase scheint mit dem "Peak Effekt" (der maximalen Wirkung) des Alfentanil zusammenzutreffen und diesen deutlich zu verstärken. Die maximale Wirkung des Fentanyl wird zu einem Zeitpunkt erreicht, zu welchem sich die Blutgase der R8110-Gruppe bereits wieder auf dem Ausgangsniveau befinden (10, 94).

Die größere analgetische und hypnotische Potenz des Fentanyl macht bereits bei niedriger R8110-Dosierung (3,5 mg/kg) eine tiefe, exzitationsarme Hypnoanalgesie mit verhältnismäßig langer chirurgischer Toleranz und kurzer Wachzeit möglich. Bei einer Kombination mit Alfentanil muß die R8110-Dosis mindestens 4,0 mg/kg betragen, wobei bereits mit einer erheblichen Atemdepression gerechnet werden muß und bei einer, im Vergleich zu F(10)R(3,5), längeren Gesamtschlafdauer eine kürzere chirurgische Toleranz erzielt wird.

Auch beim Hund hat sich die Kombination von 3,5 mg/kg R8110 mit 10 µg/kg Fentanyl bewährt (35, 77).

6.3. Schlußfolgerung

Die Hypnoanalgesie mit 3,5 mg/kg R8110 und 10 µg/kg Fentanyl bewirkt eine relativ geringe Senkung des mittleren und des diastolischen Aortendruckes und eine gut kompensierbare Atemdepression. Der klinische Verlauf ist für eine Kurznarkose ideal. Die chirurgische Toleranz ist durch eine sichere Analgesie und gut erhaltene Rückenmark- und Corneal-Reflexe gekennzeichnet.

Ob die vereinzelt auftretenden Exzitationen durch Prämedikation (z.B. von Azaperon) verhindert werden können, müßte in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Eine Kombination von R8110 mit Alfentanil erscheint nicht sinnvoll, da eine belastbare Hypnoanalgesie erst bei einer Dosierung mit 4,0 mg/kg erreicht wird und somit mit einer bedenklichen Beeinträchtigung der Atmung einhergeht.

Bei der Hypnoanalgesie mit Imidazolderivaten und Opiaten scheint die Beachtung zweier Gesichtspunkte von besonderer Bedeutung zu sein:

1. Die beiden Anästhesiekomponenten müssen ähnliche pharmakodynamische Eigenschaften besitzen (ähnliche Wirkdauer, ähnliche Verteilung, ähnliche Halbwertszeit, ähnliche Ausscheidung).
2. Sie müssen in einem aufeinander genau abgestimmte Dosierungsverhältnis verabreicht werden.

7 . 1 . Z u s a m m e n f a s s u n g

An insgesamt 151 Kaninchen werden die Eigenschaften von R8110 im Vergleich zu Etomidat (R16660) untersucht und die Eignung einer R8110-Fentanyl- oder Alfentanil-Hypnoanalgesie zur Kurzzeitanästhesie beim Kaninchen geprüft.

Mit Hilfe verschiedener klinischer Parameter (Reflexprüfung, Augenbewegung, Exzitationsbereitschaft, sowie der Dauer der chirurgischen Toleranz, der Aufwachphase und der Rekonvaleszenz) wird eine geeignete Dosierungsempfehlung für diese Kombination ermittelt.

Die Auswirkungen, der zur Hypnoanalgesie geeignet erscheinenden Kombinationen auf Kreislauf, Atmung und Säure-Basen-Haushalt werden untersucht und mit den Auswirkungen von R8110-Hypnose verglichen.

Unter Berücksichtigung aller, erzielten Ergebnisse kann die Kombination von 3,5 mg/kg R8110 mit 10 µg/kg Fentanyl zur Kurzzeitanästhesie beim Kaninchen empfohlen werden.

Von einer Kombination von R8110 mit Alfentanil wird abgeraten.

7.2. Summary

Hypnoanalgesia with R8110 and Fentanyl or Alfentanil in rabbits

There are altogether 151 rabbits where the qualities of R8110 compared to Etomidat (R16660), also the peculiarity of R8110-Fentanyl- or Alfentanil-hypnoanalgesia for its use of short-time-anesthesia, are tested.

On account of the different kinds of clinical parameters (like the proving of reflexes, nystagmus, excitation-phase for example, also the time of surgical-tolerance, waking up and convalescence) a qualified combination has to be found.

The effects of the R8110-Fentanyl- or Alfentanil-hypnoanalgesia on circulation, respiration and acid-base-balance are analysed and compared with the effects of R8110-hypnosis.

In consideration of all these proved results the combination of 3,5 mg/kg R8110 with 10 µg/kg Fentanyl can be recommended for short-acting-anesthesia in rabbits.

A combination of R8110 with Alfentanil should be avoided.

8. Verzeichnis der Literaturquellen

1. ARDEN, J. R.; F. O. HOLLEY, D. R. STANSKI:
Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Model of Etomidate's EEG Effects
Anesthesiology 61, A341 (1984)
2. ARNDT, J. O.; M. MIKAT, C. PARASHER:
Fentanyl's Analgesic, Respiratory and Cardiovascular Actions in Relation
to Dose and Plasma Concentration in Unanesthetized Dogs
Anesthesiology 61, 355 - 361 (1984)
3. ASKITOPOULOU, H.; J. G. WHITWAM, S. SAPSED, M. K. CHAKRABARTI:
Dissociation Between the Effects of Fentanyl and Alfentanil on Spontaneous
and Reflexly Evoked Cardiovascular Responses in the Dog
Br. J. Anaesth. 55, 155 - 161 (1983)
4. BAILEY P. L.; J. WILBRINK, P. ZWANIKKEN, N. L. PACE, T. H. STANLEY:
Anesthetic Induction with Fentanyl
Anaesth. Analg. 64, 48 - 53 (1985)
5. BAUER, M:
Untersuchungen zur Kurzzeit - Kombinationsnarkose mit Alfentanil und
Etomidat beim Kaninchen
Vet. Med. Diss., München (1984)
6. BECKER, L. D.; B. A. PAULSON, R. D. MILLER, J. W. SEVERINGHAUS, E. I. EGER:
Biphasic Respiratory Depression after Fentanyl - Droperidol or Fentanyl
Alone Used to Supplement Nitrous Oxide Anesthesia
Anesthesiology 44, 291 - 295 (1976)
7. BERGER, U.:
Der Cortisolspiegel beim Hund nach unterschiedlich langer Applikation
von Alfentanil und Etomidat
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)
8. BERTHELSEN, P.; J. L. PEDERSEN, J. STROM, J. ERIKSEN, J. P. RASMUSSEN:
Alfentanil and Skeletal Muscle Circulation, Oxygen Consumption and P_{50}
Acta Anaesthesiol. Scand. 28, 273 - 276 (1984)
9. BOVILL, J. G.; P. S. SEBEL, C. L. BLACKTURN, J. HEYKARTS:
The Pharmacokinetics of Alfentanil (R 39209): A New Opioid Analgesic
Anesthesiology 57, 439 - 443 (1982)

10. BOVILL, J. G.; P. S. SEBEL, T. H. STANLEY:
Opioid Analgesic in Anesthesia: With Special Reference to Their
Use in Cardiovascular Anesthesia
Anesthesiology 61, 731 - 755 (1984)
11. BOVILL, J. G.; J. P. WARREN, J. L. SCHULLER, H. B. van WEZEL,
M. H. HOENEVELD:
Comparison of Fentanyl, Sufentanil and Alfentanil Anesthesia in
Patients Undergoing Valvular Heart Surgery
Anesth. Analg. 63, 1081 - 1086 (1984)
12. BOWER, S.; C. J. HULL:
Comparative Pharmacokinetics of Fentanyl and Alfentanil
Br. J. Anesth. 54, 871 - 877 (1982)
13. BÜCH, H. P.; U. BÜCH:
Narkotika
in: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel (Hrsg.): Allgemeine und
spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich, 433 - 436 (1983)
14. BÜCH, H. P.; U. BÜCH:
Hypnotika: Pharmakotherapie bei Schlafstörungen und Erregungszuständen
in: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel (Hrsg.): Allgemeine und
spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich, 445 - 447 (1983)
15. BURR, R.:
Die Wirkung von Etomidate auf die Aktivität der menschlichen
Pseudocholinesterase
Anaesthesist 29, 113 - 119 (1979)
16. COOPER, G. M.; M. O'CONNOR, J. MARK, J. HARVEY:
Effect of Alfentanil and Fentanyl on Recovery from Brief Anaesthesia
Br. J. Anesth. 55, 179 (1983)
17. DAMEN, J.; R. SPROKHOLT, D. SINCLAIR, A. MAAS:
The Effect of High-Dose Fentanyl Anaesthesia on P_{50} in Man
Acta. Anaesthesiol. Scand. 29, 256 - 258 (1985)
18. DE CASTRO, J.:
Analgesic Anaesthesia with R 39209, a New Short Acting Morphinomimetic
Unveröffentlicht, Janssen Pharmac. (1977)

19. DEGRYSE, A.-D.; P. VAN DYK, L. A. A. OOMS, E. LAGERWEY:
Clinical and Cardiovascular Effects of R 8110, a New Hypnotic in Dogs
Congress of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Gent (1985)
20. DENAVIT-SAUBIE, M.; J. CHAMPAGNAT, W. ZIEGLÄNSBERGER:
Effects of Opiates and Methionine-Enkephalin on Pontine and Bulbar
Respiratory Neurones of the Cat
Brain Research 155, 55 - 67 (1978)
21. DICK, W.; E. TRAUB, E. KNOCH, M. WEINDLER:
Alfentanil für Kurzarkosen
Anaesthesist 32, 318 (1983)
22. DOENICKE, A.; E. WAGNER, K. H. BEETZ:
Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i. v. Hypnotika
(Propanidid, Etomidat und Methohexital)
Anaesthesist 22, 353 - 356 (1973)
23. DOENICKE, A.; J. KUGLER, G. PENZEL, M. LAUB, L. KALMAR, I. KILLIAN, H. BEZECNY:
Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidat, einem neuen
barbituratfreien i. v. applizierbaren Hypnotikum
Anaesthesist 22, 357 - 366 (1973)
24. DOENICKE, A.; D. GABANYI, H. LEMCE, M. SCHÜRK-BULICH:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden
i. v. Hypnotika (Etomidat, Propanidid, Methohexital)
Anaesthesist 23, 108 - 115 (1974)
25. DOENICKE, A.; H. STUTTMANN, CH. BRETZ, D. EPPICH, W. LORENZ, A. SCHMAL:
Alfentanil/Fentanyl-Histaminfreisetzung und Katecholamine
Anaesthesist 32, 39 - 50 (1983)
26. DOENICKE, A.; T. DUKA, R. DOROW, M. HOEHE, N. MATTUSEK, H. SUTTMANN:
Einfluß der Benzodiazepine auf endokrinologische Parameter und
Veränderungen des Noradrenalins sowie des Cortisols im Plasma.
Vergleich zu Etomidat, Diprivan, Althesin, Fentanyl
Anaesthesist 32, 219 (1983)
27. DUNDEE, J. W.:
Total Intravenous Anaesthesia
Br. J. Anesth. 50, 89 - 90 (1978)

28. ECCOFFEY, C.; D. SIMON, K. SAMIL, P. M. DIRAISON, J. POGGI,
Y. NOVIANT, R. ARDAILLON:
Antidiuretic Hormone Response to Osmotic Stimulus under Fentanyl Anaesthesia
Acta. Anaesth. Scand. 28, 245 - 248 (1984)
29. ERHARDT, W.; G. NEUMANN, U. PFEIFFER, M. BIRK, G. BLÜMEL:
Die Kombination von Etomidat und Fentanyl als Kurz- und
Einleitungsnarkose beim Hund in der experimentellen Medizin
Anaesthesist 27, 228 - 233 (1978)
30. ERHARDT, W.; I. WRIEDT-LÜBBE, M.-L. SCHMELLER, G. NEUMANN,
CH. PFEIFFER, U. PFEIFFER, W. TÖLLE, G. BLÜMEL:
Anaesthesiologische Erfahrungen in der experimentellen Chirurgie
Anaesthesist 28, 359 - 367 (1979)
31. ERHARDT, W.; M. HEBESTEDT, H. RECHEL, V. RIEDEL, J. BACHMEIER,
W. BOLLWAHN, H. SCHEBITZ†, G. BLÜMEL:
Kurz- und Einleitungsnarkose beim Schwein mit Azaperon (R 1929) i. m.
und Etomidat (R 16659, R 16660) i. v.
Tierärztl. Umschau 38, 463 - 468 (1983)
32. ERHARDT, W.:
Anaesthesia with Etomidat and Alfentanil in Several Animal Species
J. Ass. Vet. AN. G. Br. & Ir. 12 196 (1984)
33. ERHARDT, W.:
Anästhesieverfahren beim Kaninchen
Tierärztl. Prax. 12, 391 - 402 (1984)
34. ERHARDT, W.; R. SEILER, V. RIEDEL, G. ASCHENBRENNER, G. BLÜMEL:
Die Ultrakurz-Hypnoanalgesie mit Alfentanil-Etomidat beim Hund
Untersuchungen an Kreislauf und Atmung
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. (im Druck)
35. ERHARDT, W.; U. MÜLLER, A.-D. DEGRYSE, H. OBERWALLNER:
Vergleichsuntersuchungen zur Hypnoanalgesie mit dem Hypnotikum R 8110
in Kombination mit den Analgetika Fentanyl oder Alfentanil
Unveröffentlicht (1985)
36. FRAGEN, J. R.; E. H. J. H. HANSEN, L. H. D. J. BOOIJ, J. F. CRUL:
Doppelblindprüfung von Alfentanil und Fentanyl in der totalen
intravenösen Anaesthesia
Anaesthesist 32, 99 - 102 (1984)

37. FRANZUSZKI, D.:
Ein Beitrag zur Kurznaarkose beim Kaninchen
Kleintier-Praxis 25, 175 - 178 (1980)
38. FREYE, E.; M. SEGETH, E. HARTUNG:
Somatosensorisch-evozierte Potentiale unter Alfentanil
Anaesthesist 33, 102 - 107 (1984)
39. FURUYA, Y; S. MORIMOTO, S. YOKOYAMA, M. NAGARA, S. TANAKA, M. FUJITA:
Effects of High-Dose Fentanyl Anaesthesia in the Normal and Ischemic Heart
Masui 32, 1220 - 1226 (1983)
40. GLARDON, O.; U. SCHATZMANN:
Klinische Aspekte einer Anästhesie mit Etomidat-Fentanyl beim Hund
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 97, 412 - 415 (1984)
41. GÖTZ, E.:
Wirkungen von Fentanyl, Droperidol und Etomidat auf Sauerstoffverbrauch
und Gluconeogenese in der isolierten perfundierten Leber
Anaesthesist 23, 331 - 333 (1974)
42. HAASE, J.:
Elementarkenntnisse über das Elektroenzephalogramm (EEG)
in: J. Haase (Hrsg.): Neurophysiologie
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 231 - 236 (1979)
43. HARKNESS, J. E.; J. E. WAGNER:
The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents
Lea & Febiger, Philadelphia (1983)
44. HARTUNG, E.:
Vergleichende Wirkung von Alfentanil und Fentanyl auf die Mechanik
des isolierten Papillarmuskels
Anaesthesist 32, 318 (1983)
45. HARTUNG, E.:
Schlußbetrachtung
in: M. Zindler, E. Hartung (Hrsg.): Alfentanil, ein neues
ultrakurzwirkendes Opioid
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 180 - 183 (1985)
46. HELMERS, J. H. J. H.; L. VAN LEEUVEN, A. A. ADAM, J. GIEZEN, H. NOORDUIN:
Total intravenous anaesthesia with etomidate, alfentanil and droperidol
Acta anaesth. belg. 34, 249 - 255 (1983)

47. HEMPELMANN, G.; W. SEITZ, S. PIEPENBROCK:
Kombination von Etomidat und Fentanyl
Anaesthesist 26, 231 - 238 (1977)
48. HENGSTMANN, J. H.; H. STOECKEL, J. SCHÜTTLER:
Infusion model for Fentanyl based on pharmacokinetic analysis
Br. J. Anesth. 52, 1021 - 1025 (1980)
49. HEYKANTS, J.; J. BRUGMANS, A. DOENICKE:
On the Pharmacokinetics of Etomidate (R26490) in Human Volunteers:
Plasma Levels, Metabolism and Excretion
Janssen Res. Prod. Inf. Serv. R26490/I (1973)
50. HEYKANTS, J.:
Experimentelle Pharmakokinetik und Metabolismusuntersuchungen
mit Alfentanil
in: M. Zindler, E. Hartung (Hrsg.): Alfentanil, ein neues
ultrakurzwirkendes Opioid
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 63 - 69 (1985)
51. HOFFMANN, P.; B. SCHOCKENHOFF:
Die Etomidat-Infusions-Anästhesie
Anaesthesist 31, 73 - 76 (1982)
52. HOFFMANN, P.; B. SCHOCKENHOFF:
Der Einsatz von Alfentanil bei kurzen Eingriffen
Anaesthesist 33, 137 - 139 (1984)
53. HYNENEN, M.; K. KORTTILA, K. WIRTAVOURI, A.-M. LETHINEN:
Comparison of Alfentanil and Fentanyl as supplements to
induction of anaesthesia with Thiopentane
Acta Anaesthesiol. Scand. 29, 168 - 174 (1985)
54. JAGNEAU, A. H. M.; R. XHONNEUX, R. S. RENEMAN:
Cardiovascular effects of the intravenously injected shortacting hypnotics
etomidate, methohexital and propanidid in unanaesthetized dogs
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Biol. Res. Rep. 26490/3 (1973)
55. Janssen, P. A. J.; C. J. E. NIEMEGEERS, R. P. H. MARSBOOM:
Etomidate, a potent non-barbiturate hypnotic: Intravenous
Etomidate in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs
Arch. internat. Pharmacodyn. Thér. 214, 92 - 153 (1975)

56. JONG de, F.M.; C.MALLIOS, C. JANSSEN, P. A. E. SCHECK, S. W. J. LAMBERTS:
Etomidat suppresses adrenocortical function by inhibition
of 11- β -hydroxylation
J. Clin. Endocrinol. Metab. 59, 1143 (1984)
57. JOST, U.; M. HIRSCHAUER, A. SCHMID, B. BAUMANN:
Klinische Erfahrungen mit dem kurzwirksamen Opioid Alfentanil (Rapifen^R)
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 19, 8 - 13 (1984)
58. JURNA, I.:
Analgetika - Schmerzbekämpfung
in: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel (Hrsg.): Allgemeine und
spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich, 470 - 477 (1983)
59. KAY, B.:
Alfentanil
Clin. Anaesth. 1, 143 - 146 (1983)
60. KETTLER, D.; H. SONNTAG, U. DONATH, D. REGENSBURGER, H. D. SCHENK:
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung
des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidat
Anaesthesist 23, 116 - 121 (1974)
61. KETTLER, D.; I. HENSEL, F. HAASE, K. LEITZ, D. STAFFORST:
Mittlere und hohe Fentanyl-Dosierungen während Anaesthesie in der
koronaren Bypass-Chirurgie: hormonale und hämodynamische Veränderungen
Anaesthesist 32, 326 (1983)
62. KRAMER, M.; D. KLING, P. WALTER, B. V. BORMANN:
Hämodynamische Aspekte zu Alfentanil
Anaesthesist 32, 317 (1983)
63. KUGLER, J.; B. GROTHE, A. DOENICKE, E. DICK:
Die hypnotische Wirkung von Fentanyl und Sufentanil
Anaesthesist 26, 343 - 348 (1977)
64. LANGE, S.; T. H. STANLEY, M. J. BOSCOE:
Alfentanil-oxygen anaesthesia for coronary artery surgery
Br. J. Anaesth. 53, 1291 - 1296 (1981)
65. LARSEN, R.; O. HILFIKER:
Alfentanil: Wirkung auf Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel
des Menschen
Anaesthesist 32, 319 - 320 (1983)

66. LEEUVEN, L. van; W. W. A. ZUURMOND, J. H. J. H. HELMERS, H. NORDUIN, L. DEEN:
Alfentanil-Dauerinfusion für chirurgische Eingriffe mittlerer und
längerer Dauer
Anaesthesist 33, 173 - 176 (1984)
67. LEHMANN, K. A.; M.-L. NEUBAUER, D. DAUB, G. KALFF:
CO₂-Antwortkurven als Maß für eine opiatbedingte Atemdepression
Anaesthesist 32, 242 - 258 (1983)
68. LEHMANN, K. A.:
CO₂-Antwortkurven nach Alfentanil und zentral dämpfenden Pharmaka
Anaesthesist 32, 321 (1983)
69. LEHMANN, K. A.; D. DAUB:
Erwiderungen auf die vorstehenden Bemerkungen von H. Lennartz et al
und J. O. Arndt
Anaesthesist 33, 246 - 250 (1984)
70. LEHMANN, K. A.:
Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion von Alfentanil mit
Inhalationsnarkotika und einigen Substanzen der Neuroleptanalgesie
in: M. Zindler, E. Hartung (Hrsg.): Alfentanil, ein neues
ultrakurzwirkendes Opioid
Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 80 - 82 (1985)
71. LOMESSY, A.; C. MAGNIN, J.-P. VIALE, J. MOTIN, R. COHEN:
Clinical advantages of Fentanyl given epidurally for
postoperative analgesia
Anesthesiology 62, 466 - 469 (1984)
72. LUNN, J. K.; T. H. STANLEY, J. EISELE, L. WEBSTER, A. WOODWARD:
High dose Fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery: plasma
Fentanyl concentrations and influence of nitrous oxide on
cardiovascular response
Anaesth. Analg. 58, 390 - 395 (1979)
73. MERKENSCHLAGER, M.; H. HILLER:
Schmerzausschaltung bei Laboratoriumstieren
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 88, 289 - 295 (1975)
74. MICHELSON, G.; H.-D. KAMP:
pH-abhängige Änderung der Fentanylverteilung in vitro und in vivo
Anaesthesist 26, 459 (1977)

75. MOORE, R. A.; M. C. ALLEN, P. J. WOOD, L. H. REES, J. W. SEAR:
Peri-operative endocrine effects of etomidate
Anaesthesia 40, 124 -130 (1985)
76. MOTOMURA, S.; I. KISSIN, D. F. AULTMAN, J. G. REVES:
Effects of Fentanyl and nitrous oxide on contractility
of blood-perfused papillary muscle of the dog
Anesth. Analg. 63, 47 - 50
77. MÜLLER, U.:
Die Anästhesie beim Hund mit dem Hypnotikum R8110 in Kombination
mit Fentanyl oder Alfentanil
Vet. Med. Diss., München (in Vorbereitung)
78. NIEMEGEERS, C. J. E.:
R39209, a potent and very short-acting morphine-like analgesic
Janssen Res. Prod. Inf. Serv., Precl. Res. Rep. R39209/1 (1977)
79. NIEMEGEERS, C. J. E.; C. HÖRIG, R. S. RENEMAN:
Pharmakologie und Pharmakokinetik
in: W. F. Henschel (Hrsg.): Neuroleptanalgesie
F. K. Schattauer, Stuttgart-New York (1980)
80. OBERWALLNER, H.; W. ERHARDT:
Klinische Erfahrungen mit der Ultrakurz-Hypnoanalgesie:
Alfentanil-Etomidat beim Hund
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. (im Druck)
81. PATSCHKE, D.; H. J. EBERLEIN, W. HESS, G. OSER, J. TARNOW, G. ZIMMERMANN:
Hämodynamik, Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch
unter hohen Morphin-, Fentanyl- und Piritramiddosen
Anaesthesist 26, 239 - 248 (1977)
82. PEDERSEN, J. L.; J. STRØM, P. BERTHESEN, J. ERIKSEN, J. P. RASMUSSEN:
Hemodynamik Effects of Alfentanil in Verapamil Treated Dogs
Acta. Anaesthesiol. Scand. 29, 354 - 357 (1985)
83. PEER, A. van; J. C. LEVRON, H. NOORDUIN, J. HEYKANTS:
Overview of the clinical pharmacokinetics of alfentanil
Acta Anaesth. Belg. 35, 261 - 263 (1984)
84. PFEIFFER, G.; G. TRAUBENBERGER, J. SCHULTE AM ESCH
Wirkungen von Etomidat auf den zentralen Sympathikus,
die Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment
Prakt. Anaesth. 13, 495 - 502 (1978)

85. PHERSON, R. W. M.; R. J. TRAYSTMAN:
Fentanyl and cerebral vascular responsivity in dogs
Anesthesiology 60, 180 - 186 (1984)
86. PLEUVRY, B. J.:
An update on Opioid receptors
Br. J. Anaesth. 55, 143 - 146 (1983)
87. RATING, W.; R. KUYPERS:
Alfentanil combinations for induction and general anaesthesia
Acta Anaesth. Belg. 35, 441 - 445 (1984)
88. RECHL, H.:
Untersuchungen zur Propanidid-OPRE-Narkose beim Kaninchen
Vet. Med. Diss., München (1981)
89. RENEMAN, R. S.; A. H. M. JAGENEAU, R. XHONNEUX, P. LADURON:
The cardiovascular pharmacology of etomidat (R26490),
a new, potent and short-acting intravenous hypnotic agent
in: Recent progress in anaesthesiology and resuscitation
Excerpta Medica, Amsterdam, 152 - 156 (1974)
90. REVES, J. G.; J. M. ALVIS, A. GOVIER, C. HENLING, P. G. MENKHAUS, J. A. SPAIN:
Comparision of continuous Fentanyl administration:
Open, closed loop automated systems versus a manual method
Anesthesiology 61, A78 - A79 (1984)
91. SCHAPS, D.; H. STRIEBEL, J. ZUK, W. SEITZ:
Beeinflussung der Herz-Kreislauf- und
Ventilationsparameter durch Alfentanil
Anaesthesist 33, 228 - 234 (1984)
92. SCHEUNERT, A., A. TRAUTMANN:
Lehrbuch der Veterinärphysiologie
Paul Parey, Berlin (1976)
93. SCHOCKENHOFF, B.; P. HOFFMANN:
Alfentanil zur Neuroleptanalgesie bei kurzen operativen Eingriffen
Anaesthesist 34, 28 - 31 (1985)
94. SCHÜTTLER, J.; H. STÖCKEL, M. WILLMS, H. SCHWILDEN, P. M. LAUVEN:
Ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell für Etomidat
zur Aufrechterhaltung von Steady-State-Plasmaspiegeln
Anaesthesist 29, 662 - 666 (1980)

95. SCHÜTTLER, J.; H. STÖCKEL, P.M. LAUVEN, H. SCHWILDEN:
Klinische Pharmakokinetik von Alfentanil
Anaesthesist 32, 315 - 316 (1983)
96. SCHÜTTLER, J. H. STÖCKEL, H. SCHWILDEN, P.M. LAUVEN:
Pharmakokinetisch begründete Infusionsmodelle für die
Narkoseführung mit Alfentanil
Anaesthesist 32, 316 - 317 (1983)
97. SCOTT, J. C.; K. V. PONGANIS, D. S. STANSKI:
EEG quantitation of narcotic effect:
the comparative pharmacodynamics of Fentanyl and Alfentanil
Anesthesiology 62, 234 - 241 (1985)
98. SNYDER, S. H.:
Opiate receptors and internal opiates
Sci. Am. 236, 44 - 56 (1977)
99. SOMA, L. R.:
Textbook of Veterinary Anesthesia
Williams & Wilkins, Baltimore (1971)
100. STÖCKEL, H.; J. H. HENGSTMANN, J. SCHÜTTLER:
Pharmacokinetics of Fentanyl as a possible explanation for
recurrence of respiratory depression
Br. J. Anaesth. 51, 741 - 745 (1979)
101. SUTTMANN, H.; J. KUGLER, A. DOENICKE, M. LAUB,
J. HENNING, D. EPPICH, S. KRISMAIR, CH. BRETZ:
Der Einfluß von Alfentanil und Fentanyl auf die EEG-Aktivität
und auf psychometrische Parameter
Anaesthesist 32, 318 (1983)
102. SUTTMANN, H.; A. DOENICKE, S. KRISMAIR, K. LEHMANN, CH. BRETZ:
Der Einfluß von Alfentanil und Fentanyl auf die Spontanatmung
Anaesthesist 32, 320 (1983)
103. SUTTMANN, H.; A. DOENICKE, M. ACKENHEIL, D. EPPICH, CH. BRETZ:
Vergleich der analgetischen Potenz von Alfentanil und Fentanyl anhand
von Katecholaminspiegeln und Kreislaufparametern bei
experimentellen Intubationsnarkosen
Anaesthesist 32, 324 (1983)

104. TARNOW, J.; J. PASSIAN, D. PATSCHKE, A. WEYMAR, J. B. BRÜCKNER
Nierendurchblutung unter Etomidat
Anaesthesist 23, 421 - 422 (1974)
105. WAGNER, R. L.; P. F. WHITE:
Etomidate vs. thiopental - comparative effects on adrenocortical function
Anesthesiology 61, A353 (1984)
106. WAUQUIER, A.; D. ASHTON, G. CLINCKE, C. J. E. NIEMEGEERS, P. A. J. JANSSEN:
Etomidat, ein barbituratfreies Hypnotikum; antikonvulsive, anti-anoxische
und hirnpotektive Wirkung im Tierexperiment
in: Symposium über Anästhesie bei zerebralen Krampfanfällen und
Intensivtherapie des Status Epileptikus, Bielefeld, 183 - 203 (1980)
107. WAUQUIER, A.; W. A. E. VANDEN BRAECK, C. J. E. NIEMEGEERS, P. A. J. JANSSEN:
Effects of morphine, Fentanyl, Sufentanil and the short-acting
morphine-like analgesic Alfentanil on the EEG of dogs
Drug Devel. Res. 1, 167 - 179 (1981)
108. WAUQUIER, A.:
Neurophysiologische Untersuchungen mit dem kurzwirksamen, intravenösen
narkotischen Analgetikum Alfentanil
Anaesthesist 32, 130 (1983)
109. WESTHUES, M.; R. FRITSCH:
Die Narkose der Tiere, Bd. II
Paul Parey, Berlin (1961)
110. WEYMAR, A.; F. EIGENHEER, J. W. GETHMANN, A. REINECKE,
D. PATSCHKE, J. TARNOW, J. B. BRÜCKNER:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Etomidat (R26490-Sulfat)
auf den Kreislauf und die myokardiale Sauerstoffversorgung
Anaesthesist 23, 150 - 157 (1974)
111. WHITE, P. F.:
Use of continuous infusion versus intermittent bolus administration
of Fentanyl or Ketamine during outpatient anaesthesia
Anesthesiology 59, 294 - 300 (1983)
112. WRIGHT, I. G.:
Wright's Veterinary Anaesthesia and Analgesia
Williams & Wilkins, Baltimore (1966)

113. WYNANDS, J. E.; G. E. TOWNSEND, P. WONG, D. G. WHALLEY;
C. B. SRIKANT, Y. C. PATEL:
Blood pressure response and plasma Fentanyl concentrations during high-
and very high-dose Fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery
Anesth. Analg. 62, 661 - 665 (1983)
114. YARED, J.-P.; F. G. ESTAFANOUS, A. M. ZURICK:
Anaesthesia for patients with mitral valve disease secondary to
rheumatic and coronary artery disease
Cleve. Clin. Q. 51, 59 - 64 (1984)
115. ZANDER, J.; H. VAN AKEN:
CO₂-Antwort nach Neuroleptanalgesie mit Alfentanil
Anaesthesist 32, 320 - 321 (1983)

Lebenslauf

Geboren	14.02.1957, in Kempten/Allg.
Eltern	Josef Maier, Speditionskaufmann Anna Maier, geb. Eisenlauer, Taxiunternehmerin
Geschwister	Robert Maier, Industriekaufmann
1963-1969	Volksschule in München-Neuaubing
1969-1973	Anne-Frank-Realschule, München-Pasing, Abschluß der Mittleren Reife
1973-1974	Übertrittsklasse, Hermann-Frieb-Realschule, München-Schwabing
1974-1978	Sophie-Scholl-Gymnasium, München-Schwabing, Allgemeine Hochschulreife
1978-1984	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München
März 1984	Staatsexamen III. Teil
April 1984	Approbation als Tierärztin

Herrn Prof. Dr. med. G. Blümel, Leiter des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Technischen Universität München, möchte ich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut danken.

Frau Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil. U. Matis möchte ich für die Übernahme der Arbeit in die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians Universität und ihre fachliche Beratung danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt gilt mein besonderer Dank für die Ratschläge zur Durchführung der Versuche und die Unterstützung bei der Abfassung des Manuskripts.

Allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Chirurgie möchte ich für die freundliche Zusammenarbeit und die hilfsbereite Unterstützung danken, insbesondere Frau C. Kaiser, Frau B. Pichotka und Frau S. Iffert, sowie den Beschäftigten des Tierbereichs.

